



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 22 SEPTEMBRE 2021

*acétonide de fluocinolone*  
**ILUVIEN 190 µg, implant intravitréen avec applicateur**

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prévention de la rechute de l'uvéite non-infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement préventif des uvéites postérieures récidivantes n'est pas codifié et dépendra majoritairement de l'étiologie de l'inflammation oculaire.

Actuellement, les corticoïdes péri- ou intraoculaires sont utilisés pour traiter, lorsqu'elles surviennent, les récurrences des uvéites non-infectieuses ne nécessitant pas de traitement systémique (atteinte idiopathique, atteinte ophtalmologique pure) ou des uvéites nécessitant un corticoïde intraoculaire en complément d'un traitement systémique (notamment dans les atteintes sévères récidivantes malgré traitement général maximal).

En cas de récurrence inflammatoire chez un patient ayant nécessité l'utilisation d'un corticoïde par voie générale, celle-ci pourra être prolongée et/ou majorée et le patient pourra bénéficier d'un traitement d'épargne cortisonique (immunosuppresseur, biothérapie). Ces molécules seront maintenues au long cours dans le but de prévenir une nouvelle récurrence inflammatoire. Ainsi, dans la pratique courante, les corticoïdes par voie générale ainsi que tous les traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (biothérapie) sont utilisés dans la prévention de la récurrence de l'uvéite postérieure non-infectieuse récurrentes, néanmoins, ils ont des effets indésirables systémiques importants.

### **Place du médicament**

ILUVIEN (acétonide de fluocinolone en implant intravitréen) est un traitement corticoïde intraoculaire de 1<sup>ère</sup> intention dans la prévention des récurrences des uvéites non-infectieuses récurrentes affectant le segment postérieur de l'œil, avec atteinte unilatérale ou bilatérale asymétrique.

ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) doit être administré après récurrence sous OZURDEX (dexaméthasone en implant vitréen) et en respectant les conditions suivantes :

- étiologie de l'uvéite ne nécessitant pas de traitement systémique (atteinte idiopathique, atteinte ophtalmologique pure) ou nécessitant un corticoïde intraoculaire en complément d'un traitement systémique (notamment dans les atteintes sévères récurrentes malgré traitement général maximal) ;
- patient pseudophaque ou ayant déjà une cataracte (ne pas injecter chez un patient jeune avec cristallin clair) ;
- absence de contre-indication ophtalmologique : glaucome non contrôlé, patient aphake, implant à fixation irienne ou sclérale, iridectomie périphérique large, antécédents infectieux (notamment toxoplasmose, herpès oculaire).

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	ILUVIEN est indiqué dans la prévention de la rechute de l'uvéïte non-infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil (voir rubrique 5.1 <i>du RCP</i> ).
SMR	<b>IMPORTANT</b>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité, avec une quantité d'effet importante, d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) en injection unilatérale par rapport à une injection simulée en termes de pourcentage de récurrences à 6 mois chez des adultes atteints d'uvéïte non-infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil (27,6 % avec l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone <i>versus</i> 90,5 % avec l'injection simulée) ;</li> <li>- d'une tolérance similaire à celle observée habituellement avec les corticoïdes péri- ou intraoculaires ;</li> </ul> <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de données robustes sur ce critère de jugement au-delà de 6 mois ;</li> <li>- de l'absence de données en termes de qualité de vie ;</li> <li>- de l'absence de données d'efficacité sur le retraitement par un nouvel implant ;</li> <li>- de l'absence de comparaison, pendant au moins 36 mois, à la stratégie actuelle de prise en charge des récurrences ;</li> </ul> <p><b>la Commission considère qu'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone), implant intravitréen n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge actuelle, chez l'adulte, des récurrences d'uvéïtes non-infectieuses récidivantes affectant le segment postérieur de l'œil.</b></p>
ISP	ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ILUVIEN (acétonide de fluocinolone en implant intravitréen) est un traitement corticoïde intraoculaire de 1<sup>ère</sup> intention dans la prévention des récurrences des uvéïtes non-infectieuses récidivantes affectant le segment postérieur de l'œil, avec atteinte unilatérale ou bilatérale asymétrique ou dans le cas d'une récurrence unilatérale d'une uvéïte bilatérale. ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) doit être administré après récurrence sous OZURDEX (dexaméthasone en implant vitréen) et en respectant les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- étiologie de l'uvéïte ne nécessitant pas de traitement systémique (atteinte idiopathique, atteinte ophtalmologique pure) ou nécessitant un corticoïde intraoculaire en complément d'un traitement systémique (notamment dans les atteintes sévères récidivantes malgré traitement général maximal) ;</li> <li>- patient pseudophake ou ayant déjà une cataracte (ne pas injecter chez un patient jeune avec un cristallin clair) ;</li> <li>- absence de contre-indication ophtalmologique : glaucome non contrôlé, patient aphake, implant à fixation irienne ou sclérale, iridectomie périphérique large, antécédents infectieux (notamment toxoplasmose, herpès oculaire).</li> </ul>
Population cible	1 746 patients

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription d'ILUVIEN 190 µg (acétonide de fluocinolone), implant intravitréen, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication à « **la prévention de la rechute de l'uvéite non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil** » (AMM du 30/04/2019 par procédure européenne décentralisée).

ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) dispose déjà d'une AMM dans le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante, pour laquelle la Commission de la Transparence avait conclu à un service médical rendu (SMR) modéré, une absence d'intérêt de santé publique attendu et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique (avis du 26 juin 2013).

## 02 INDICATIONS

---

« ILUVIEN est indiqué dans le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante (voir rubrique 5.1 *du RCP*). »

**ILUVIEN est indiqué dans la prévention de la rechute de l'uvéite non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil (voir rubrique 5.1 *du RCP*). »**

## 03 POSOLOGIE

---

« **La dose recommandée est un implant d'ILUVIEN dans l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée** (voir rubrique 4.4 *du RCP*). »

Chaque implant ILUVIEN libère de l'acétonide de fluocinolone **pendant une durée allant jusqu'à 36 mois**.

### Œdème Maculaire Diabétique

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 (voir rubrique 5.1 *du RCP*).

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.

### Uvéite non infectieuse touchant le segment postérieur

**Aucune donnée n'est disponible en faveur du retraitement de patients avec un implant supplémentaire dans le cadre de la prévention de rechute de l'uvéite non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil.**

### Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'acétonide de fluocinolone administré par voie intravitréenne dans la population pédiatrique dans l'indication d'œdème maculaire diabétique (OMD). La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies pour l'indication uvéite dans la population pédiatrique.

### Populations particulières

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

## 04 BESOIN MEDICAL

---

L'uvéite est une inflammation de l'œil qui implique la couche intermédiaire du globe oculaire, comprenant la choroïde, le corps ciliaire et l'iris. L'uvéite est la maladie inflammatoire la plus fréquente de l'œil et elle constitue l'une des principales causes de perte de vision grave et de cécité. Selon les données d'une étude épidémiologique finlandaise, seule étude européenne, sa prévalence a été estimée à 75,4/100 000 habitants. Elle touche principalement les adultes jeunes en âge de travailler avec un âge moyen au moment du diagnostic inférieur à 40 ans<sup>1,2,3</sup>.

Les causes des uvéites sont nombreuses. Elles sont inflammatoires, infectieuses ou d'autre étiologie et leur présentation rend leur classification complexe. Ainsi, l'uvéite peut être caractérisée par sa localisation anatomique, son mode évolutif, ses complications fonctionnelles et/ou anatomiques et son étiologie.

En fonction de la localisation, on distingue les uvéites antérieures (chambre antérieure), intermédiaires, postérieures (rétine ou choroïde) et les panuvéites touchant l'ensemble de ces structures<sup>4</sup>.

Les complications fonctionnelles consistent principalement en une altération des capacités visuelles avec diminution du champ visuel et de l'acuité visuelle. Il peut être également observé une différence de perception des couleurs et des contrastes.

Les complications anatomiques, en lien non seulement avec l'inflammation chronique mais aussi avec les effets indésirables des corticoïdes, peuvent toucher toutes les parties de l'œil et sont responsables de diverses pathologies pouvant menacer le pronostic visuel (cataracte, glaucome, œdème cystoïde, décollement de la rétine et vascularite rétinienne occlusive, notamment dans la maladie de Behçet).

Parmi les uvéites auto-immunes, les symptômes extra-oculaires associés peuvent permettre d'orienter le diagnostic de l'uvéite. Lorsqu'aucune cause n'est identifiée, l'uvéite est dite idiopathique.

L'uvéite est dite limitée quand elle est active pendant moins de 3 mois et chronique lorsqu'elle se prolonge au-delà. Le terme d'uvéite aiguë est réservé aux uvéites à début brutal et d'évolution limitée. On parle d'uvéite récidivante lorsqu'il s'agit d'épisodes d'uvéites séparés par des périodes de rémission de plus de trois mois sans traitement. Enfin l'uvéite est aussi considérée comme chronique si elle rechute moins de trois mois après l'arrêt du traitement<sup>5</sup>.

---

<sup>1</sup> Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W et al. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. Br J Ophthalmol 1996;80:332-6

<sup>2</sup> Suttorp-van Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. Br J Ophthalmol 1996;80:844-8

<sup>3</sup> De Smet MD, Taylor SR, Bodaghi B et al. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. Prog Retin Eye Res 2011;30:452-70

<sup>4</sup> Critères de l'IUSG (*International Uveitis Study Group*) révisés par le SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) working group: Jabs DA, et al. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) working Group. Am J Ophthalmol 2005;140:509-516.

<sup>5</sup> PNDS Uvéites chroniques non-infectieuses de l'enfant et de l'adulte rédigé sous l'égide de la Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI<sup>2</sup>R) et avec le partenariat et de la Filière de santé des maladies rares sensorielles (SENSGENE) selon la méthode développée par la HAS (2020),

## ► Prise en charge

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (2020) relatif à la prise en charge des uvéites chroniques non-infectieuses de l'enfant et de l'adulte<sup>5</sup>, la prise en charge des uvéites non-infectieuses a pour principaux objectifs, d'une part, de contrôler rapidement l'inflammation locale et de prévenir ses récurrences afin d'éviter les complications de type œdème maculaire cystoïde responsable de cécité, et d'autre part, de traiter une éventuelle maladie systémique ou auto-immune sous-jacente. Assurer une bonne qualité de vie et un bon développement psychosocial sont également des objectifs du traitement. La prise en charge du patient atteint d'uvéite fait appel à une équipe pluridisciplinaire.

Les corticoïdes locaux en topique (dexaméthasone, acétate de prednisolone, fluorométholone) sont les traitements de première intention des uvéites non-infectieuses antérieures. En injection sous-conjonctivale (dexaméthasone, acétonide de triamcinolone, bétaméthasone retard), ils sont des traitements adjuvants en cas d'inflammation antérieure sévère et/ou persistante.

Dans les uvéites non-infectieuses sévères intermédiaires, postérieures et les panuvéites non-infectieuses sévères, la corticothérapie orale est le traitement de référence dans la mesure où l'uvéite non-infectieuse est souvent consécutive à une maladie systémique. En cas de cortico-résistance après un mois de traitement à forte dose, le diagnostic doit être remis en cause.

Des traitements locaux corticoïdes péri-oculaires ou par injections intravitréennes peuvent être utilisés en cas de complication d'œdème maculaire, notamment. Toutefois, ils sont insuffisants en cas de maladie systémique associée. Seul OZURDEX, dexaméthasone en implant intravitréen, a actuellement une AMM dans les uvéites postérieures non-infectieuses.

Des immunosuppresseurs/immunomodulateurs peuvent être utilisés en 2<sup>ème</sup> intention en cas d'échec de la corticothérapie orale, de cortico-résistance à dose élevée et de besoin d'épargne cortisonique (notamment en cas de complication liée à l'utilisation des corticoïdes) ou d'emblée, en association à la corticothérapie orale, en cas d'uvéite menaçant le pronostic visuel (maladie de Behçet, de rétinohoréïdopathie de Birdshot, de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada ou d'ophtalmie sympathique) et dans le but de prévenir les récurrences inflammatoires. Le choix du traitement se fait en fonction de la pathologie sous-jacente.

Parmi les immunosuppresseurs utilisés en pratique, ceux qui ont une AMM dans le traitement de l'uvéite sont :

- la ciclosporine orale en 2<sup>ème</sup> intention dans le traitement des uvéites intermédiaires et postérieures et dans la maladie de Behçet ;
- TEGELINE (Ig G humaines), dans le traitement de la rétinohoréïdite de Birdshot (sa place n'est pas prioritaire ou essentielle dans la prise en charge de cette maladie) ;
- l'adalimumab (anti-TNF $\alpha$ ) dans le traitement des uvéites intermédiaires, postérieures et les panuvéites non-infectieuses en échec de la corticothérapie.

Les autres immunosuppresseurs conventionnels utilisés hors AMM sont le méthotrexate, l'azathioprine, le mycofénilate mofétil, le tacrolimus et le cyclophosphamide.

Sont également utilisés hors AMM, des immunomodulateurs (interféron  $\alpha$ ) et des biothérapies : les autres anti-TNF $\alpha$  (excepté l'etanercept qui n'a pas démontré d'efficacité dans l'uvéite), le rituximab (anti-CD20), le tocilizumab (anti IL-6) et exceptionnellement l'anakinra (anti IL-1).

Dans la stratégie thérapeutique, une biothérapie peut s'envisager après échec des immunosuppresseurs conventionnels. Certaines uvéites chroniques non-infectieuses sévères de l'enfant et de l'adulte peuvent faire discuter l'introduction d'une biothérapie d'emblée sur avis d'expert. Sauf contre-indication, les anti-TNF $\alpha$  sont les biothérapies de 1<sup>ère</sup> intention.

Dans les uvéites chroniques, le traitement immunosuppresseur/immunomodulateur est maintenu pendant au moins 2 ans avec une surveillance rapprochée.

Chez les patients atteints d'uvéite non-infectieuse récidivante, il n'existe pas de traitement médicamenteux ayant une AMM pour la prévention des récurrences et le PNDS ne décrit pas de prise en charge spécifique dans ce cadre. En pratique, toutes les thérapies anti-inflammatoires et immunomodulatrices systémiques sont utilisées dans la prévention des rechutes de l'uvéite non-infectieuse récidivante, les traitements systémiques étant réservés aux uvéites associées à une uvéite d'étiologie systémique ou en cas d'uvéite bilatérale. Les injections de corticoïdes péri-

oculaires ou intravitréennes sont préférées en cas d'uvéite unilatérale ou peuvent être associées au traitement systémique.

**Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives décrites ci-avant. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés, notamment dans la prévention des rechutes d'uvéites non-infectieuses récidivantes unilatérales affectant le segment postérieur de l'œil.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

La recherche des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) dans l'extension d'indication sont définis par les médicaments, ou toute autre thérapeutique, utilisés dans la prévention des rechutes d'uvéites non-infectieuses récidivantes affectant le segment postérieur de l'œil.

### 05.1 Médicaments

Il n'existe pas de traitement médicamenteux ayant une AMM dans la prévention des rechutes d'uvéites non-infectieuses récidivantes affectant le segment postérieur de l'œil. Cependant de nombreux médicaments sont utilisés hors AMM dans cette indication et peuvent, par conséquent, être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents :

#### **Corticoïdes par voie orale :**

- méthylprednisolone orale : MEDROL (Pfizer) et générique (METHYLPREDNISOLONE MYLAN)
- prednisone orale : CORTANCYL (Sanofi) et nombreux génériques
- prednisolone orale : SOLUPRED (Sanofi) et nombreux génériques.

#### **Immunosuppresseurs systémiques conventionnels** en association à la corticothérapie orale :

- azathioprine : IMUREL (HAC Pharma) et génériques
- méthotrexate : nombreuses spécialités
- ciclosporine : NEORAL (Novartis Pharma)
- cyclophosphamide : ENDOXAN (Baxter) et générique (CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ)
- mycophénolate mofétil : CELLCEPT (Roche)
- tacrolimus : PROTOPIC (Léo Pharma).

#### **Autres immunosuppresseurs/immunomodulateurs** en association à la corticothérapie orale :

##### Biothérapies :

- adalimumab : HUMIRA (Abbvie) et ses biosimilaires
- certolizumab : CIMZIA (UCB pharma)
- golimumab : SIMPONI (MSD France)
- infliximab : REMICADE (MSD France) et ses biosimilaires.

##### Autres :

- anakinra : KINERET (Swedish Orphan Biovitrum)
- canakinumab ILARIS (Novartis Pharma)
- interféron : ROFERON et PEGASYS (Roche)
- tocilizumab : ROACTEMRA (Roche).

Pour les médicaments qui sont utilisés dans la prévention des récives d'uvéites non-infectieuses affectant le segment postérieur et qui ont AMM dans le traitement des uvéites non-infectieuses affectant le segment postérieur, les conclusions de la Commission sont rappelées dans le tableau ci-dessous :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
<b>Immunosuppresseurs/immunomodulateurs</b>					
<b>NEORAL</b> (ciclosporine)  <i>Novartis Pharma SAS</i>	Uvéite endogène - Traitement des uvéites intermédiaires ou postérieures non-infectieuses, menaçant la vision, en cas d'échec du traitement conventionnel ou d'effets indésirables inacceptables de ce traitement. - Traitement de l'uvéite de Behçet <u>avec accès inflammatoires répétés</u> impliquant la rétine chez des patients ne présentant pas de manifestations neurologiques.	21/06/2017 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
<b>TEGELINE</b> (Immunoglobuline humaine normale)  <i>Laboratoires Français du Fractionnement et des Biothechnologies</i>	Traitement immunomodulateur dans la <u>rétinochoroïdite de Birdshot</u> .	21/03/2001 (inscription)	Important	ASMR II en termes de tolérance par rapport aux médicaments de comparaison (corticoïdes, ciclosporine et immunosuppresseur (azathioprine).	Collectivités uniquement



<p><b>HUMIRA</b> (adalimumab)</p> <p>Abbvie</p>	<p>Traitement de l'uvéite non-infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, <u>chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée.</u></p>	<p>25/01/2017 (inscription)</p>	<p>Important</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de l'adalimumab par rapport au placebo sur le pourcentage de patients ayant eu une rechute à partir de la 6<sup>ème</sup> ou la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement chez des patients atteints d'uvéite non-infectieuse intermédiaire, postérieure ou de panuvéite non-infectieuse en échec à la corticothérapie ou corticodépendante respectivement,</li> <li>- de la confirmation de cette efficacité en pratique réelle en termes de réponse complète et de rechute,</li> <li>- mais de la quantité d'effet modérée,</li> <li>- des données de tolérance,</li> <li>- de l'absence de comparateur cliniquement pertinent,</li> <li>- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme et de démonstration d'un impact sur la qualité de vie,</li> </ul> <p>la commission considère que HUMIRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée.</p>	<p>Oui</p>
---	---	-------------------------------------	------------------	--	------------

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateurs non médicamenteux cliniquement pertinents.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) sont l'ensemble des médicaments cités ci-dessus.

Parmi ces médicaments, ceux ayant une AMM dans la prise en charge des uvéites non-infectieuses affectant le segment postérieur sont : NEORAL (ciclosporine), HUMIRA (adalimumab) et TEGELINE (immunoglobuline humaine).

A noter que TEGELINE (immunoglobuline humaine) est peu utilisé, uniquement dans la rétinopathie de Birdshot.

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

### ► Prise en charge en Europe

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/EN COURS Si non pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	OUI	Population identique à celle de l'AMM
Allemagne	OUI	Population identique à celle de l'AMM
Pays-Bas	En cours	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable au libellé de l'AMM européenne.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) dans l'extension d'indication repose sur deux études cliniques de phase III versus injection simulée, randomisées, en double aveugle, multicentriques, chez des patients ayant des antécédents d'uvéite non-infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil :

- **L'étude PSV-FAI-001** (NCT 01694186, internationale sans patients français)<sup>6</sup>, d'une durée de 36 mois, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'implant d'acétonide de fluocinolone en termes d'incidence des récurrences de l'uvéite de l'œil traité, pendant les 6 mois suivant le traitement (critère de jugement principal).
- **L'étude PSV-FAI-005** (NCT 02746991, réalisée en Inde), d'une durée de 36 mois, dont l'objectif était également d'évaluer l'efficacité de l'implant d'acétonide de fluocinolone en termes d'incidence des récurrences de l'uvéite de l'œil traité, pendant les 6 mois suivant le traitement (critère de jugement principal). Seuls les résultats à 6 et 12 mois sont à ce jour disponibles (non publiés).

Les protocoles des deux études sont identiques, en dehors du calcul de la taille de l'échantillon (puissance de 89 % pour une étude et 95 % pour l'autre).

L'étude PSV-FAI-005 a été réalisée afin d'étudier un nouvel injecteur dont la seule différence avec l'injecteur qui sera effectivement commercialisé en Europe est le diamètre de l'aiguille (27 gauges [0,4 mm] au lieu de 25 gauges [0,5 mm] pour l'injecteur commercialisé en Europe).

### 07.1 Efficacité

#### 7.1.1 Protocole des études PSV-FAI-001 et PSV-FAI-005

Référence	Etude PSV-FAI-001	Etude PSV-FAI-005
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT 01694186	N° d'enregistrement : NCT 02746991
Objectif principal de l'étude	<b>Démontrer la supériorité de l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (implant AcF) par rapport à une injection simulée en termes d'incidence des récurrences de l'uvéite de l'œil traité, pendant les 6 mois suivant le traitement, chez des patients atteints d'une uvéite non-infectieuse chronique, stabilisée, affectant le segment postérieur de l'œil.</b>	
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité versus injection simulée, randomisée, en double-aveugle, internationale, multicentrique, en groupes parallèles, d'une durée de 36 mois. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2 (acétonide de fluocinolone) : 1 (injection simulée). La randomisation a été stratifiée selon que les patients aient été traités ou non par un traitement systémique de l'uvéite au moment de l'inclusion dans l'étude. Chez les patients traités par un traitement systémique, la randomisation a été également stratifiée selon le type de traitement était par (corticoïde ou immunosuppresseur). Ainsi la randomisation comportait 3 strates : pas de traitement systémique / traitement par corticoïde / traitement par immunosuppresseur.	
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : première visite du premier patient le 2 août 2013, Date de gel de la base : <ul style="list-style-type: none"><li>- analyse principale, 6 mois : 16 décembre 2015/12 septembre 2016*),</li><li>- analyse 12 mois : 10 octobre 2016</li><li>- analyse finale, 36 mois : 21 juin 2018</li></ul>	Début du recrutement : première visite du premier patient le 2 juin 2015, Date de gel de la base : <ul style="list-style-type: none"><li>- analyse principale, 6 mois : 29 mai 2017,</li><li>- analyse 12 mois : 27 novembre 2017</li><li>- analyse 36 mois : non disponible</li></ul>

<sup>6</sup> Jaffe, G. J. & Pavesio, C. E. Effect of a Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis. *Ophthalmology* 2020 ;127:1395–1404.

	<p>* : voir paragraphe « méthode d'analyse des résultats »</p> <p>Etude réalisée dans 49 centres dans 6 pays (Etats-Unis, Inde, Israël, Royaume-Uni, Allemagne et Hongrie), parmi lesquels 33 ont randomisé au moins 1 patient.</p>	<p>Etude réalisée dans 15 centres en Inde, tous ont randomisé au moins 1 patient.</p>
<p><b>Principaux critères d'inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients des deux sexes, âgés d'au moins 18 ans,</li> <li>▪ Un ou deux yeux avec antécédent de récurrence d'uvéïte non-infectieuse affectant le segment postérieur de l'œil, avec ou sans uvéïte antérieure, depuis au moins 1 an,</li> <li>▪ Pendant les 12 mois précédant la randomisation, antécédent de traitement de l'œil étudié traité par : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Corticoïde par voie systémique ou un autre traitement systémique pendant au moins 3 mois</li> </ul> <p><b>Et/ou</b></p> <li>○ Au moins 2 injections intra- ou péri-oculaire d'un corticoïde pour la prise en charge de l'uvéïte</li> </li></ul> <p><b>Ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Antécédent de récurrence de l'œil étudié : au moins deux récurrences distinctes de l'uvéïte ayant nécessité un traitement par corticoïde par voie générale, ou par voie intra- ou péri-oculaire.</li> </ul> <li>▪ Le jour de la randomisation (œil étudié) : infiltrat cellulaire dans la chambre antérieure de moins de 10 cellules par mm<sup>2</sup> et haze du vitré ≤ 2<sup>a</sup>,</li> <li>▪ Acuité visuelle de l'œil étudié d'au moins 15 lettres ETDRS (« Early Treatment Diabetic Retinopathy Study »),</li> <li>▪ Absence de chirurgie oculaire programmée.</li>	
<p><b>Principaux critères de non-inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antécédent d'uvéïte postérieure isolée sans hyalite ni œdème maculaire associés,</li> <li>▪ Antécédent d'inflammation isolée de l'iris, sans tyndall cellulaire vitréen, tyndall cellulaire en chambre antérieure ou haze vitréen,</li> <li>▪ Uvéïte d'origine infectieuse,</li> <li>▪ Hémorragie du vitré,</li> <li>▪ Inflammation oculaire associée à une affection autre que l'uvéïte non infectieuse (par exemple lymphome intra-oculaire)</li> <li>▪ Affection cancéreuse de l'un des 2 yeux,</li> <li>▪ Cicatrice liée à une toxoplasmose dans l'œil étudié, ou cicatrice résultant d'une rétinite virale antérieure,</li> <li>▪ Antécédent de rétinite virale,</li> <li>▪ Infection virale active de la cornée ou de la conjonctive, infection mycobactérienne de l'œil ou infection fongique de la structure oculaire,</li> <li>▪ Décollement de rétine périphérique dans la zone prévue d'insertion de l'implant,</li> <li>▪ Diagnostic de glaucome ou d'hypertension oculaire dans l'œil étudié, sauf antécédent de traitement par chirurgie filtrante conduisant à une pression intra-oculaire (PIO) stable dans les limites des valeurs normales (10 à 21 mmHg),</li> <li>▪ PIO &gt; 21 mmHg ou traitement par agent hypotonisant en cours, PIO &lt; 6 mmHg,</li> <li>▪ Antécédent de chirurgie de l'œil étudié de moins de 3 mois, de chirurgie de la cataracte de moins de 30 jours,</li> <li>▪ <b>Traitement intravitréen de l'œil étudié par Retisert (implant d'acétonide de fluocinolone, non enregistré en Europe) pendant les 36 mois, par Ozurdex moins de 6 mois ou par TRISENCE (acétonide de triamcinolone à visée diagnostique) ou TRIVARIS (acétonide de triamcinolone, non commercialisé en France) pendant les 3 mois précédant la randomisation,</b></li> <li>▪ <b>Traitement de l'œil étudié par corticoïde péri-oculaire ou sous-ténonien pendant les 3 mois précédant la randomisation,</b></li> <li>▪ <b>Traitement par corticoïde par voie générale ou inhalée à une dose de plus de 15 mg de prednisone par jour, traitement par immunosuppresseurs,</b></li> <li>▪ Tout cancer en cours de traitement ou en rémission pendant les 5 ans précédant la randomisation (certains cancers cutanés exclus),</li> <li>▪ Infection par le VIH ou la syphilis,</li> <li>▪ Infection générale pendant les 30 jours précédant la randomisation,</li> <li>▪ Toute affection médicale ou psychiatrique aiguë ou chronique susceptible de présenter un risque pour le patient ou d'affecter les résultats de l'étude,</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tout traitement en cours de développement pendant les 30 jours précédant la randomisation.</li> </ul>
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>Après une période de pré-inclusion d'au plus 30 jours, les patients ont été randomisés pour être traités par l'un des deux traitements de l'étude le jour 1. Les patients ont été revus par la suite les jours 7 et 28, puis à la fin des mois 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 et 36.</p> <p>Chez les patients ayant une uvéite unilatérale, l'œil traité était l'œil affecté. Chez les patients ayant une uvéite bilatérale, l'œil traité était l'œil le plus atteint sous réserve qu'il remplisse les critères de sélection. En cas de gravité similaire de l'uvéite dans les deux yeux, l'œil droit était traité. L'œil adelphe pouvait être traité par tout traitement local, laissé à la discrétion de l'investigateur.</p> <p>Afin de minimiser le risque de biais, chaque site comprenait deux investigateurs : un investigateur était responsable des examens et de l'injection intravitréenne du jour 1. Après le jour 1, le second investigateur, en aveugle du traitement administré, était responsable du suivi et des évaluations pendant toute la durée de l'étude.</p>
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Groupe implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (implant AcF)</b> : une injection unique de l'implant libérant une dose 0,2 µg/jour de principe actif diminuant jusqu'à 0,1 µg/jour jusqu'au mois 36.</li> <li>▪ <b>Groupe injection simulée</b> : une injection simulée unique.</li> </ul>
<p><b>Autres traitements</b></p>	<p><u>Traitements concomitants</u> :</p> <p>Avant l'inclusion dans l'étude, les patients pouvaient être traités dans l'objectif d'obtenir une uvéite relativement inactive et de satisfaire les critères d'inclusion. Chez les patients traités à l'inclusion par corticoïdes systémiques ou immunosuppresseurs ou par corticoïdes par voie locale afin de contrôler l'uvéite avant l'inclusion, ces traitements devaient être arrêtés, selon la prise en charge standard (avec réduction progressive des doses si nécessaire), au plus tard à la fin du 3<sup>ème</sup> mois suivant la randomisation. Ces traitements n'étaient pas considérés comme des traitements non autorisés.</p> <p><u>Traitements des récurrences</u> :</p> <p>En cas de récurrence de l'uvéite dans l'un des deux yeux, un traitement par corticoïde par voie péri- ou intra-oculaire ou les traitements topiques étaient recommandés en 1<sup>ère</sup> intention. Les corticoïdes topiques étaient recommandés en 1<sup>ère</sup> intention en cas de récurrence associée uniquement à une augmentation du nombre de cellules en chambre antérieure sans augmentation de l'opacité du vitré. Les immunosuppresseurs ou corticoïdes systémiques ne devaient être utilisés qu'après échec des traitements locaux.</p> <p><u>Traitements non autorisés pendant l'étude</u> :</p> <p>N'étaient pas autorisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tout traitement par corticoïde par voie orale, systémique, injectable ou topique (en dehors d'un traitement topique de courte durée dans le cadre d'une intervention chirurgicale de l'œil),</li> <li>- Les immunosuppresseurs systémiques en dehors de ceux décrits au paragraphe « traitements concomitants » ou ceux faisant partie de la prise en charge standard laissée à la discrétion de l'investigateur.</li> </ul>

<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b>Pourcentage de patients ayant eu une récurrence de l'uvéite</b> dans l'œil étudié pendant les 6 mois suivant l'administration du traitement de l'étude.</p> <p>La récurrence était définie par l'observation d'au moins l'un des événements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du grade de Tyndall cellulaire<sup>7</sup> d'au moins 2 niveaux<sup>8</sup></li> <li>OU</li> <li>- Augmentation du grade de haze du vitré<sup>9</sup> d'au moins 2 niveaux,</li> <li>OU</li> <li>- Diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée d'au moins 15 lettres ETDRS</li> </ul> <p>Afin de ne pas considérer les possibles réactions inflammatoires post-injection du traitement de l'étude comme des récurrences, les évaluations des récurrences ont débuté après la visite du jour 7.</p> <p><u>Remarque</u> : à la demande de la FDA, pour l'enregistrement aux Etats-Unis, la définition du critère de jugement principal était différente (définition de l'uvéite comportant uniquement les critères de haze du vitré et meilleure acuité visuelle corrigée), dont les résultats ont fait l'objet d'une seconde publication.</p>	
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p><u>Critères de jugement secondaires à visée exploratoire</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage de patients ayant eu une récurrence de l'uvéite dans l'œil adelphe,</li> <li>- Nombre de récurrences,</li> <li>- Délai de survenue d'une récurrence dans l'œil traité,</li> <li>- Variation de la meilleure acuité visuelle corrigée,</li> <li>- Nombre de traitements nécessaires pour traiter les récurrences,</li> <li>- Résolution de l'œdème maculaire mesuré par tomographie en cohérence optique (OCT).</li> </ul>	
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon (80 patients dans le groupe implant AcF, 40 dans le groupe injection simulée) reposait sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test du chi-deux avec correction de continuité,</li> <li>- Un seuil de significativité bilatéral de 0,05,</li> <li>- <b>Une puissance de 89 %</b>,</li> <li>- Un taux d'absence de récurrence de 0,600 dans le groupe injection simulée et de 0,880 dans le groupe implant AcF (odds ratio de 0,205).</li> </ul>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon (100 patients dans le groupe implant AcF, 50 dans le groupe injection simulée) reposait sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test du chi-deux avec correction de continuité,</li> <li>- Un seuil de significativité bilatéral de 0,05,</li> <li>- <b>Une puissance de 95 %</b>,</li> <li>- Un taux d'absence de récurrence de 0,600 dans le groupe injection simulée et de 0,880 dans le groupe implant AcF (odds ratio de 0,205).</li> </ul>

<sup>7</sup> **Cellules en chambre antérieure (Tyndall cellulaire)** : 0 : < 1 cellule, 0,5+ : 1 à 5 cellules, 1+ : 6 à 15 cellules, 2+ : 16 à 25 cellules, 3+ : 26 à 50 cellules, 4+ : > 50 cellules.

<sup>8</sup> **Augmentation de 2 niveaux du Tyndall cellulaire** : passage de 0 à 2+ ou 3+ ou 4+ ou passage de 0,5 à 3+ ou 4+ ou passage de 1+ à 3+ ou 4+ ou enfin de passage de 2+ à 4+.

<sup>9</sup> **Haze du vitré** :

Absence (0)	disque optique, vaisseaux rétinien et couches des fibres nerveuses clairement visibles
Traces (0,5)	flou très minime de la bordure du disque optique et des stries normales et perte du réflexe de la couche des fibres nerveuses
1+	flou léger de la bordure du disque optique et très légère perte de visualisation des vaisseaux rétinien
2+	flou modéré de la bordure du disque optique et perte de la définition des vaisseaux rétinien
3+	tête du nerf optique et gros vaisseaux visibles, mais bords plutôt flous
4+	tête du nerf optique non visible

<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p>L'analyse statistique est conforme au plan d'analyse statistique version 4.0 en date du 19 novembre 2015, validé avant la date de gel de la base pour l'analyse principale (6 mois) à la date du 16 décembre 2015. La base a été par la suite réouverte afin d'apporter une correction (1 patient avait été considéré en récurrence mais ne présentait pas les critères définissant la récurrence ; il a été considéré en récurrence en raison de l'administration d'un traitement non autorisé). Une nouvelle version du plan d'analyse statistique (version 4.1, 10 mars 2016) a été validée avant un nouveau gel de la base pour l'analyse à 6 mois, le 12 septembre 2016.</p>	<p>L'analyse statistique est conforme au plan d'analyse statistique version 2.0 en date du 10 avril 2017, validé avant la date de gel de la base pour l'analyse principale (6 mois) à la date 29 mai 2017.</p>
	<p><u>Populations d'analyse</u> Trois populations d'analyse ont été définies :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population en intention de traiter (ITT), analyse principale : définie par l'ensemble des patients randomisés,</li> <li>- Population per protocole (PP) : patients randomisés après exclusion des patients ayant présenté au moins l'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Traitement systémique pour récurrence de l'uvéïte dans l'œil adelphe,</li> <li>o Patients avec imputation du critère de jugement,</li> <li>o Patients ne remplissant pas les critères de sélection, mais ayant reçu le traitement de l'étude,</li> <li>o Violation majeure du protocole.</li> </ul> <p>Pour ces analyses, les patients devaient être affectés au groupe selon le traitement effectivement reçu.</p> </li> <li>- Population d'analyse de la sécurité : ensemble des patients ayant reçu le traitement de l'étude.</li> </ul> <p><u>Analyse des résultats</u> Trois analyses étaient prévues : l'analyse principale à 6 mois et les suivantes, à visée exploratoire, après 12 et 36 mois. Différentes analyses de sensibilité et en sous-groupes étaient également prévues.</p> <p><u>Analyse du critère de jugement principal</u> L'analyse principale du critère de jugement principal était prévue en population en intention de traiter. La valeur de p a été calculée à l'aide d'un test du chi-2 avec correction de continuité. Il était également prévu de fournir l'odds ratio (OR) de l'absence de récurrence (implant AcF versus injection simulée) et son intervalle de confiance à 95 %. Le laboratoire a fourni une analyse complémentaire concernant l'OR du pourcentage de patients ayant une récurrence au cours des 6 premiers mois de suivi. Il était également prévu d'analyser, sans contrôle de l'inflation du risque alpha, le critère de jugement principal après 12 et 36 mois.</p> <p><u>Gestion des données manquantes/patients traités par un traitement non autorisé : ont été considérés comme des patients ayant eu une récurrence, les patients n'ayant pas eu de récurrence avant le mois 6 mais :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ne disposant pas de l'évaluation du mois 6,</li> <li>- traités par un traitement systémique ou local (œil étudié) non autorisé.</li> </ul>	

## 7.1.2 Résultats de l'étude PSV-FAI-001

### ► Effectifs

Un total de 129 patients a été randomisé, dont 87 dans le groupe implant d'acétonide de fluocinolone (AcF) et 42 dans le groupe injection simulée.

## **Analyse à 6 mois**

Tous les patients ont terminé les 6 premiers mois de l'étude.

Un total de 11/129 patients a eu une déviation majeure du protocole : 6 patients (6,9 %) dans le groupe implant AcF et 5 patients (11,9 %) dans le groupe injection simulée. Elle a concerné le plus souvent un critère d'inclusion ou de non-inclusion.

Deux patients du groupe implant AcF ont reçu deux implants (l'un en raison d'un mauvais positionnement du 1<sup>er</sup> implant [position sous-conjonctivale à la place d'intravitréenne], l'autre, en raison d'un mauvais positionnement [avec levée de l'aveugle]).

Les 129 patients randomisés ont été pris en compte pour l'analyse en ITT et pour l'analyse de la tolérance.

## **Analyses à 12 et 36 mois**

Au cours des 12 mois de suivi, 1/87 patient du groupe implant AcF (1,1 %, décision du patient) et 2/42 patients du groupe injection simulée (4,8 %, patients perdus de vue) ont arrêté l'étude.

Au cours des 36 mois de suivi, 7/87 patients du groupe implant AcF (8,0 %) et 6/42 patients du groupe injection simulée (14,3 %) ont arrêté l'étude :

- dans le groupe implant AcF : 3 patients perdus de vue, 2 patients sur décision de l'investigateur, 1 patient sur sa propre décision et 1 patient décédé,
- dans le groupe injection simulée : 4 patients perdus de vue et 2 patients en raison d'un manque d'efficacité.

## **► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les patients étaient âgés en moyenne de 48,3 ans et la majorité étaient des femmes (implant AcF : 57,5 %, injection simulée : 69,0 %).

L'ancienneté moyenne de la maladie était de 7,8 ans dans le groupe implant AcF et de 5,6 ans dans le groupe injection simulée et la majorité des patients avaient eu 2 récidives ou moins pendant l'année précédant l'inclusion (implant AcF : 74,7 %, injection simulée : 81,0 %). La meilleure acuité visuelle corrigée était, en moyenne, de respectivement 66,9 et 64,9 lettres (ETDRS).

Dans la majorité des cas, le Tyndall cellulaire était de 0 ou 0,5+ (implant AcF : 77,0 %, injection simulée : 78,6 %) et le haze du vitré absent ou à l'état de traces (respectivement 55,2 % et 50,0 %). L'épaisseur centrale de la rétine était  $\geq 300$   $\mu\text{m}$  chez plus de la moitié des patients.

La moitié environ des patients était phaques : 42/87 (48,3 %) dans le groupe implant AcF et 21/42 (50,0 %) dans le groupe injection simulée, parmi lesquels, 25/42 (59,5 %) et 9/21 (42,9 %) patients respectivement avaient une cataracte. Le reste des patients était pseudophaque.

A l'inclusion, environ la moitié des patients des deux groupes recevait un traitement systémique de l'uvéïte, par corticoïde chez 31 % des patients et par immunosuppresseur chez 19 %.

A l'inclusion, 59 patients (67,8 %) du groupe AcF et 31 (73,8 %) du groupe injection simulée avaient une uvéïte de l'œil adelphe.

## **► Traitements antérieurs**

Un total de 62,1 % des patients du groupe implant AcF et 64,3 % des patients du groupe injection simulée avait reçu au moins un traitement de l'uvéïte de l'œil étudié.

Les traitements les plus fréquents étaient :

- les traitements ophtalmologiques (groupe implant AcF : 47,1 %, groupe injection simulée : 52,4 %, le plus souvent l'acétonide de triamcinolone, respectivement 13,8 % et 14,3 % des patients) et
- les corticoïdes par voie générale (respectivement 26,4 % et 31,0 % des patients), le plus souvent la prednisolone (respectivement 16,1 % et 21,4 %).



## ► Traitements concomitants dans l'œil étudié

Les principaux traitements concomitants rapportés au cours de l'étude à 6 et 36 mois sont présentés dans le Tableau 1.

Les principaux traitements concomitants ont été des médicaments ophtalmologiques (povidone iodée, anesthésiques, corticoïdes et antibiotiques).

Les patients ont également eu recours à des corticoïdes systémiques. Le recours aux corticoïdes topiques et systémiques paraît plus important après 36 mois de suivi.

Aucun patient n'a eu recours à un traitement immunosuppresseur au cours des 6 premiers mois ; après 36 mois seulement 3,4 % des patients du groupe implant AcF et 9,5 % des patients du groupe injection simulée ont nécessité l'administration d'un traitement immunosuppresseur.

Les raisons les plus fréquentes pour le recours à un traitement concomitant dans le groupe implant AcF et dans le groupe injection simulée ont été respectivement :

- au cours des 6 premiers mois de suivi :
  - une récurrence de l'uvéïte : 32,2 % et 45,2 %
  - un événement indésirable : 24,1 % et 59,5 %
  - une autre raison : 83,9 % et 88,1 %
- au cours des 36 mois de suivi :
  - une récurrence de l'uvéïte : 37,9 % et 59,5 %
  - un événement indésirable : 57,5 % et 85,7 %
  - une autre raison : 89,7 % et 95,2 %

**Tableau 1 : Principaux traitement concomitants dans l'œil étudié à 6 mois et 36 mois de suivi (étude PSV-FAI-001)**

Traitements concomitants (%)	Implant AcF N = 87	Injection simulée N = 42
6 mois		
≥ 1 traitement concomitant	90,8	95,2
≥ 1 traitement ophtalmologique :		
Povidone iodée	88,5	92,9
Proxymétacaïne	60,9	69,0
Tropicamide	57,5	57,1
Lidocaïne	35,6	42,9
Acétonide de triamcinolone	18,4	40,4
Dexaméthasone	4,5	33,3
Prednisolone	8,0	23,8
Phényléphrine	20,7	40,5
Moxifloxacine	29,9	38,1
Ofloxacine	18,3	38,1
Ofloxacine	17,2	23,8
Corticoïdes systémiques**	12,6	21,4
36 mois		
≥ 1 traitement concomitant	96,6	100,0
≥ 1 traitement ophtalmologique :		
Povidone iodée	95,4	100,0
Proxymétacaïne	59,8	71,4
Tropicamide	57,5	57,1
Lidocaïne	39,1	45,2
Dexaméthasone	33,3	52,4
Prednisolone	24,1	50,0
Phényléphrine	28,7	52,4
Phényléphrine	31,0	38,1
Moxifloxacine	23,0	47,6
Ofloxacine	20,7	26,2
Corticoïdes systémiques**	31,0	31,0

\* : lidocaïne dans tous les cas sauf un.

\*\* : prednisone et prednisolone le plus souvent.

Le pourcentage de patients ayant eu recours à un traitement hypotonisant au cours des 36 mois de l'étude a été de 49,2 % dans le groupe implant AcF et de 19,4 % dans le groupe injection simulée.

Le pourcentage de patients ayant nécessité une chirurgie oculaire au cours des 6 premiers mois de suivi a été de 9,2 % (8/87) dans le groupe implant AcF (dont 4 patients pour une cataracte et 2 patients pour une augmentation de la PIO<sup>10</sup>) et de 9,5 % (4/42) dans le groupe injection simulée (dont 1 patient pour une cataracte).

Au cours des 36 mois de suivi, ce pourcentage a été de 47,1 % (41/87) dans le groupe implant AcF (dont 31 patients pour une chirurgie de la cataracte et 5 patients pour une augmentation de la PIO) et de 28,6 % (12/42) dans le groupe injection simulée (dont 5 patients pour une cataracte et 5 patients pour une augmentation de la PIO).

#### ► Critère de jugement principal (ITT)

**Le pourcentage de patients ayant eu une récurrence de l'uvéite au cours des 6 premiers mois de suivi** a été, respectivement dans les groupes implant AcF et injection simulée, de :

- selon la définition du protocole : 1,1 % (1/87) versus 28,6 % (12/42) ;
- selon les règles d'imputation : 26,4 % (23/87) versus 61,9 % (26/42) ;
- soit au total : **27,6 % (24/87) versus 90,5 % (38/42)**.

Aucune analyse statistique n'a été présentée sur ce critère dans le rapport de l'étude.

En revanche, une analyse statistique a été présentée sur le **pourcentage de patients sans récurrences au cours des 6 premiers mois de suivi** : 72,4 % (63/87) dans le groupe implant AcF versus 9,5 % (4/42) dans le groupe injection simulée, OR = 24,94, IC<sub>95%</sub> = [8,04 ; 77,39], p < 0,001.

Dans le dossier du laboratoire, une analyse complémentaire *post-hoc* a été fournie sur le pourcentage de patients ayant eu une récurrence après 6 mois : OR = 0,04 ; IC<sub>95%</sub> = [0,01 ; 0,12] (p < 0,001).

L'analyse en population PP, ne retenant que les récurrences répondant à la définition du protocole, a fourni des résultats similaires : récurrence observée chez 1 des 60 patients du groupe implant AcF (1,7 %) et chez 12 des 16 patients du groupe injection simulée (75,0 %).

#### ► Critères de jugement secondaires (exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses)

**En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont exploratoires et présentés à titre indicatif :**

##### ▪ Pourcentage de récurrences au cours des 36 mois de suivi (ITT)

Le pourcentage de patients ayant eu une récurrence de l'uvéite après 36 mois de suivi a été, respectivement dans les groupes implant AcF et injection simulée, de :

- selon la définition du protocole : 3,4 % (3/87) versus 28,6 % (12/42) ;
- selon les règles d'imputation : 34,5 % (30/87) versus 69,0 % (29/42) ;
- soit au total : **37,9 % (33/87) versus 97,6 % (41/42)**.

##### ▪ Nombre de récurrences (ITT) (voir Tableau 2)

Dans le groupe implant AcF, le nombre moyen de récurrences/patient a été de 0,4 ± 0,76 au cours des 6 premiers mois de suivi et de 1,7 ± 2,42 au cours des 36 mois de suivi, la majorité des patients ayant eu 0 ou 1 injection.

Dans le groupe injection simulée, le nombre moyen de récurrences/patient a été de 1,7 ± 1,07 au cours des 6 premiers mois de suivi et de 5,3 ± 3,84 au cours des 36 mois de suivi, la majorité des patients ayant eu 1, 2 ou 3 récurrences au cours des 6 premiers mois de suivi et > 5 récurrences au cours des 36 mois de suivi.

---

<sup>10</sup> Pression intraoculaire.

▪ **Délai de survenue de la 1<sup>ère</sup> récurrence dans l'œil étudié (ITT)**

Selon une analyse de Kaplan Meier, après 36 mois de suivi, le délai médian de survenue d'une récurrence dans l'œil traité a été de 657 jours (IC<sub>95%</sub> = [395 ; 1051]) dans le groupe implant AcF et de 70,5 jours (IC<sub>95%</sub> = [57 ; 91]) dans le groupe injection simulée.

**Tableau 2 : Nombre de récurrences de l'œil étudié jusqu'au 6<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> mois (PSV-FAI-001, ITT)**

	6 <sup>ème</sup> mois		36 <sup>ème</sup> mois	
	Implant AcF (n = 87)	Injection simulée (n = 42)	Implant AcF (n = 87)	Injection simulée (n = 42)
<b>Nombre total de récurrences, n</b>	<b>36</b>	<b>70</b>	<b>149</b>	<b>223</b>
Nombre de récurrences par patient				
Moyenne (ET)	0,4 (0,76)	1,7 (1,07)	1,7 (2,42)	5,3 (3,84)
Nombre de récurrences par patient, n (%)				
0	63 (72,4)	4 (9,5)	30 (34,5)	1 (2,4)
1	14 (16,1)	18 (42,9)	29 (33,3)	5 (11,9)
2	8 (9,2)	10 (23,8)	7 (8,0)	7 (16,7)
3	2 (2,3)	9 (21,4)	8 (9,2)	4 (9,5)
4	0	0	4 (4,6)	3 (7,1)
5	0	1 (2,4)	2 (2,3)	5 (11,9)
> 5	0	0	7 (8,0)	17 (40,5)

▪ **Variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC)**

L'évolution de la MAVC (ETDRS) au cours des 36 mois de suivi est présentée dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Evolution de la MAVC (ETDRS) à 6, 12 et 36 mois (PSV-FAI-001, ITT)**

	Implant AcF (n = 87)		Injection simulée (n = 42)	
	MAVC	Variation vs valeur initiale	MAVC	Variation vs valeur initiale
<b>Inclusion, n</b>	<b>87</b>		<b>42</b>	
Moyenne (ET)	66,9 (15,49)		64,9 (15,53)	
Médiane	70,0		65,0	
<b>Mois 6, n</b>	<b>87</b>		<b>41</b>	
Moyenne (ET)	73,5 (12,27)	6,6 (11,24)	65,7 (18,53)	0,8 (11,28)
Médiane	75,0	4,0	69,0	2,0
<b>Mois 12, n</b>	<b>85</b>		<b>39</b>	
Moyenne (ET)	72,8 (13,25)	5,8 (14,36)	69,2 (18,35)	3,3 (12,78)
Médiane	76,0	5,0	73,0	4,0
<b>Mois 36, n</b>	<b>72</b>		<b>34</b>	
Moyenne (ET)	76,6 (10,36)	9,1 (13,02)	69,1 (19,51)	2,5 (14,20)
Médiane	79,5	6,0	74,5	5,0

### 7.1.3 Résultats de l'étude PSV-FAI-005

#### ► Effectifs

Un total de 153 patients a été randomisé, dont 101 dans le groupe implant AcF et 52 dans le groupe injection simulée.

#### Analyse à 6 mois

Parmi les 153 patients, 151 patients ont terminé les 6 premiers mois de l'étude : 1 patient du groupe implant AcF a retiré son consentement et 1 patient du groupe injection simulée a été perdu de vue.

Un total de 4/153 patients a eu une déviation majeure du protocole :

- 3 patients (3,0 %) dans le groupe implant AcF, dont 1 en raison d'un critère d'exclusion et 2 pour un défaut de calendrier pour les visites ;
- 1 patient (1,9 %) dans le groupe injection simulée pour un défaut de calendrier des visites.

Les 153 patients randomisés ont été pris en compte pour l'analyse en ITT et pour l'analyse de la tolérance.

### **Analyse à 12 mois**

Au cours des 12 mois de suivi, 16/153 patients ont arrêté l'étude prématurément :

- 4 patients du groupe implant AcF (4,0 %), dont 2 pour retrait du consentement et 2 patients perdus de vue :
- 2 patients du groupe injection simulée (3,8 %) perdus de vue.

### **► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les patients étaient âgés en moyenne de 48,1 ans et la majorité étaient des femmes (implant AcF : 61,4 %, injection simulée : 65,4 %).

L'ancienneté moyenne de la maladie était de 3,1 ans dans le groupe implant AcF et de 3,6 ans dans le groupe injection simulée et le pourcentage de patients ayant eu au plus 2 récurrences de l'uvéïte l'année précédente était de 85,1 % dans le groupe implant AcF et 86,5 % dans le groupe injection simulée.

La meilleure acuité visuelle corrigée était, en moyenne, de respectivement 66,4 et 63,6 lettres.

Dans la majorité des cas, le Tyndall cellulaire était de 0 ou 0,5+ (implant AcF : 82,1 %, injection simulée : 94,2 %).

Le haze du vitré absent ou à l'état de traces chez respectivement 36,6 % et 26,9 % des patients de 1+ chez respectivement 37,6 % et 57,7 % des patients et de 2+ chez respectivement 25,7 % et 15,4 % des patients.

L'épaisseur centrale de la rétine était  $\geq 300 \mu\text{m}$  chez moins de 30 % des patients.

La majorité des patients étaient phaqes : 61/101 (60,4 %) dans le groupe implant AcF et 35/52 (67,3 %) dans le groupe injection simulée, parmi lesquels 15/61 (24,6 %) et 12/35 (34,3 %), respectivement, avaient une cataracte. Les patients pseudophaques représentaient 38,6 % de l'effectif dans le groupe implant AcF et 28,8 % dans le groupe injection simulée.

A l'inclusion, 40 % des patients des deux groupes recevaient un traitement systémique de l'uvéïte, (par corticoïde chez pratiquement tous les patients), seuls 3 patients avaient été traités par immunosuppresseur.

A l'inclusion, 59 patients (65,3 %) du groupe AcF et 31 (59,6 %) du groupe injection simulée avaient une uvéïte de l'œil adelphe.

### **► Traitements antérieurs**

Tous les patients du groupe implant AcF et 98,1 % des patients du groupe injection simulée avaient reçu au moins un traitement de l'uvéïte de l'œil étudié. Les traitements les plus fréquents étaient les corticoïdes systémiques (respectivement 92,1 % et 94,2 % des patients) et les médicaments ophtalmologiques (respectivement 76,2 % et 80,8 %), le plus souvent de la prednisolone.

### **► Traitements concomitants dans l'œil étudié**

Au cours des 6 premiers mois de suivi, la grande majorité des patients a reçu un autre traitement (implant AcF : 96,0 %, injection simulée : 98,1 %), les plus fréquents ont été :

- des traitements ophtalmologiques (respectivement 95,0 % et 96,2 %), le plus souvent de la povidone iodée (respectivement 62,4 % et 53,8 %),
- des corticoïdes par voie systémique (respectivement 13,9 % et 19,2 %), la prednisolone dans tous les cas.

Au cours des 12 premiers mois de suivi, la grande majorité des patients a reçu un autre traitement (implant AcF : 96,0 %, injection simulée : 98,1 %), les plus fréquents ont été :

- des traitements ophtalmologiques (respectivement 96,0 % et 96,2 %), le plus souvent de la povidone iodée (respectivement 63,4 % et 53,8 %),

- des corticoïdes par voie systémique (respectivement 16,8 % et 25,0 %), la prednisolone dans tous les cas.

Les raisons les plus fréquentes pour le recours à un traitement concomitant dans le groupe implant AcF et dans le groupe injection simulée ont été respectivement :

- au cours des 6 premiers mois de suivi :
  - une récurrence de l'uvéïte : 18,8 % et 38,5 %
  - un événement indésirable : 42,6 % et 40,4 %
  - une autre raison : 85,1 % et 92,3 %
- au cours des 12 premiers mois de suivi :
  - une récurrence de l'uvéïte : 21,8 % et 44,2 %
  - un événement indésirable : 50,5 % et 63,5 %
  - une autre raison : 86,1 % et 92,3 %

Le pourcentage de patients ayant eu recours à un traitement hypotonisant a été de 50,5 % dans le groupe implant AcF et de 51,9 % dans le groupe injection simulée au cours des 12 premiers mois de suivi.

Le pourcentage de patients ayant nécessité une chirurgie oculaire au cours des premiers 6 mois de suivi chez les patients phaqes a été de 3,0 % (3/101) dans le groupe implant AcF (tous pour une cataracte) et de 9,6 % (5/52) dans le groupe injection simulée (tous pour une cataracte).

Au cours des 12 mois de suivi, ce pourcentage a été de 14,9 % (15/101) dans le groupe implant AcF (dont 11 patients pour une cataracte et 1 patient pour une augmentation de la PIO), et 11,5 % (6/52) dans le groupe injection simulée (tous pour une cataracte).

#### ► Critères de jugement principal (ITT)

**Le pourcentage de patients ayant eu une récurrence de l'uvéïte au cours des 6 premiers mois de suivi** a été, respectivement dans les groupes implant AcF et injection simulée, de :

- selon la définition du protocole : 10,9 % (11/101) versus 15,4 % (8/52) ;
- selon les règles d'imputation : 14,9 % (15/101) versus 44,2 % (23/52) ;
- soit au total : **25,7 % (26/101) versus 59,6 % (31/52)**.

Aucune analyse statistique n'a été présentée sur ce critère dans le rapport de l'étude.

En revanche, une analyse statistique a été présentée sur le **pourcentage de patients sans récurrence au cours des 6 premiers mois de suivi** : 74,3 % (75/101) dans le groupe implant AcF versus 40,4 % (21/52) dans le groupe injection simulée ; OR = 4,26 ; IC<sub>95%</sub> = [2,09 ; 8,67] (p < 0,001).

Dans le dossier du laboratoire, une analyse complémentaire a été fournie sur le pourcentage de patients ayant eu une récurrence après 6 mois : OR = 0,23 ; IC<sub>95%</sub> = [0,12 ; 0,48] (p < 0,001).

L'analyse en population PP, ne retenant que les récurrences répondant à la définition du protocole, a fourni des résultats similaires : récurrence observée chez 10 des 84 patients du groupe implant AcF (11,9 %) et chez 8 des 29 patients du groupe injection simulée (27,6 %).

#### ► Critères de jugement secondaires (exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses)

**En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont exploratoires et présentés à titre indicatif :**

- **Pourcentage de patients ayant eu une récurrence au cours des 12 premiers mois de suivi (ITT)**

Le pourcentage de patients ayant eu une récurrence de l'uvéïte au cours des 12 premiers mois de suivi a été, respectivement dans les groupes implant AcF et injection simulée, de :

- selon la définition du protocole : 14,9 % (15/101) versus 21,2 % (11/52) ;
- selon les règles d'imputation : 21,8 % (22/101) versus 50,0 % (26/52) ;
- soit au total : **36,6 % (37/101) versus 71,2 % (37/52)**.

- **Nombre de récurrences (ITT)** (voir Tableau 4)

Dans le groupe implant AcF, le nombre moyen de récurrences/patient a été de  $0,6 \pm 1,34$  au cours des 6 premiers mois de suivi et de  $1,0 \pm 1,91$  au cours des 12 premiers mois de suivi, la majorité des patients ayant eu 0 ou 1 injection.

Dans le groupe injection simulée, le nombre moyen de récurrences/patient a été de  $1,0 \pm 1,21$  au cours des 6 premiers mois de suivi et de  $1,8 \pm 1,71$  au cours des 12 premiers mois de suivi, la majorité des patients ayant eu 0, 1, ou 2 récurrences au cours des 6 premiers mois de suivi et 0, 1 ou 2 récurrences au cours des 12 premiers mois de suivi.

**Tableau 4 : Nombre de récurrences jusqu'au 6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois (PSV-FAI-005, ITT)**

	6 <sup>ème</sup> mois		12 <sup>ème</sup> mois	
	Implant AcF (n = 101)	Injection simulée (n = 52)	Implant AcF (n = 101)	Injection simulée (n = 52)
<b>Nombre total de récurrences, n</b>	<b>59</b>	<b>53</b>	<b>102</b>	<b>91</b>
Nombre de récurrences par patient				
Moyenne (ET)	0,6 (1,34)	1,0 (1,21)	1,0 (1,91)	1,8 (1,71)
Médiane	0,0	1,0	0,0	1,0
Extrêmes	0-9	0-6	0-12	0-8
Nombre de récurrences par patient, n (%)				
0	75 (74,3)	21 (40,4)	64 (63,4)	15 (28,8)
1	12 (11,9)	18 (34,6)	16 (15,8)	12 (23,1)
2	4 (4,0)	8 (15,4)	4 (4,0)	10 (19,2)
3	7 (6,9)	3 (5,8)	6 (5,9)	7 (13,5)
4	1 (1,0)	1 (1,9)	4 (4,0)	5 (9,6)
5	1 (1,0)	0	4 (4,0)	2 (3,8)
> 5	1 (1,0)	1 (1,9)	5 (3,0)	1 (1,9)

- **Délai de survenue de la 1<sup>ère</sup> récurrence dans l'œil étudié (ITT)**

Selon une analyse de Kaplan Meier, après 12 mois de suivi, le délai médian de survenue d'une récurrence dans l'œil traité n'était pas estimable dans le groupe implant AcF alors qu'il était de 154 jours (IC<sub>95%</sub> = [77 ; 294]) dans le groupe injection simulée.

- **Variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC)**

L'évolution de la MAVC (ETDRS) au cours des 12 premiers mois de l'étude est présentée dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Evolution de la MAVC (ETDRS) à 6 et 12 mois (PSV-FAI-005, ITT)**

	Implant AcF (n = 101)		Injection simulée (n = 52)	
	MAVC	Variation vs valeur initiale	MAVC	Variation vs valeur initiale
<b>Inclusion, n</b>	<b>101</b>		<b>52</b>	
Moyenne (ET)	66,4 (15,85)		63,6 (16,82)	
Médiane	69,0		70,0	
<b>Mois 6, n</b>	<b>99</b>		<b>51</b>	
Moyenne (ET)	71,1 (15,77)	5,0 (10,68)	71,5 (14,61)	7,3 (11,49)
Médiane	75,0	5,0	75,0	7,0
<b>Mois 12, n</b>	<b>93</b>		<b>49</b>	
Moyenne (ET)	68,8 (16,19)	3,0 (12,79)	71,4 (15,14)	7,4 (10,77)
Médiane	73,0	4,0	75,0	5,0

## 07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études PSV-FAI-001 et PSV-FAI-005.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Etude PSV-FAI-001, analyse à 36 mois

Les résultats présentés concernent l'œil étudié.

Après 36 mois de suivi, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) oculaire a été de 88,5 % dans le groupe AcF et de 92,9 % dans le groupe injection simulée.

Les EI oculaires les plus fréquents dans le groupe implant AcF ont été une cataracte (37,9 % versus 14,3 % dans le groupe injection simulée), une augmentation de la PIO (32,2 % versus 31,0 %) et une uvéite (20,7 % versus 61,9 %). Dans le groupe injection simulée on note également un œdème maculaire (38,1 % versus 6,9 % dans le groupe implant AcF), un œdème cystoïde (28,6 % versus 13,8 %) et une douleur oculaire (21,4 % versus 12,6 %).

Les EI non-oculaires ont été rapportés chez 62,1 % des patients du groupe 59,5 %, les plus fréquents ayant été une rhinopharyngite (13,8 % dans le groupe AcF versus 11,9 % dans le groupe injection simulée).

Les EI oculaires ont été jugés liés au traitement chez 18,4 % des patients dans le groupe implant AcF et 28,6 % dans le groupe injection simulée. Les plus fréquents ont été une cataracte (27,6 % dans le groupe implant AcF versus 7,1 % dans le groupe injection simulée), une augmentation de la PIO (26,4 % versus 16,7 % respectivement), une hémorragie conjonctivale (10,3 % versus 4,8 % respectivement) et une douleur conjonctivale (9,2 % versus 2,4 % respectivement).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI oculaire grave a été de 18,4 % dans le groupe implant AcF et de 28,6 % dans le groupe injection simulée. Il s'agissait principalement d'une cataracte dans le groupe implant AcF (8,0 % versus 2,4 % dans le groupe injection simulée) et d'une uvéite dans le groupe injection simulée (9,5 % versus 2,3 % dans le groupe injection simulée).

Un EI non-oculaire grave a été observé chez 14,9 % des patients du groupe implant AcF et 11,9 % des patients du groupe injection simulée. Tous ont été observés chez un seul patient, à l'exception d'une arthrose rapportée chez 2 patients (2,3 %) du groupe implant AcF. Aucun de ces EI n'a été jugé lié au traitement.

Un patient du groupe implant AcF est décédé, le décès, survenu 660 jours après le traitement, a été attribué à un choc septique et n'a pas été jugé lié au traitement.

#### 7.3.1.2 Etude PSV-FAI-005, analyse à 12 mois

Les résultats présentés concernent l'œil étudié.

Après 12 mois de suivi, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) oculaire a été de 85,1 % dans le groupe AcF et de 86,5 % dans le groupe injection simulée.

Les EI oculaires les plus fréquents dans le groupe implant AcF ont été une augmentation de la PIO (28,7 % versus 1,9 % dans le groupe injection simulée) et une cataracte sous-capsulaire (18,8 % versus 7,7 %), une cataracte (11,9 % versus 13,5 %). Dans le groupe injection simulée, on note également une uvéite (32,7 % versus 10,9 % dans le groupe implant AcF) et une hyalite (13,5 % versus 3,0 %).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI non-oculaire a été de 13,9 % dans le groupe implant AcF et 11,5 % dans le groupe injection simulée). Dans le groupe implant AcF, aucun n'a été observé chez plus de 3 patients, dans le groupe injection simulée, aucun n'a été observé chez plus de 2 patients.

Les EI oculaires ont été considérés liés au traitement chez 58,4 % des patients du groupe implant AcF et chez 26,9 % des patients du groupe injection simulée. Les plus fréquents dans le groupe implant AcF ont été une augmentation de la PIO (22,8 % versus 1,9 % dans le groupe injection simulée), une hypotonie oculaire (8,9 % versus 9,6 %), une uvéite (8,9 % versus 9,6 %), une cataracte sous-capsulaire (10,9 % versus 3,8 %) et une cataracte (6,9 % versus 5,8 %).

Le pourcentage de patients ayant eu un EI oculaire grave a été de 12,9 % dans le groupe implant AcF et de 1,9 % dans le groupe injection simulée. Il s'agissait principalement d'une hypotonie de l'œil (6,9 %) dans le groupe implant AcF ; aucun autre EI grave n'a été observé chez plus de 1 patient. Dans le groupe injection simulée, un seul patient a eu un EI oculaire grave (uvéite).

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

Le résumé des risques du PGR d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) (version 2.2 du 13 mars 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Hypotonie de l'œil (dans l'uvéite non-infectieuse) Endophtalmie Migration de l'implant Formation ou progression d'une cataracte Elévation de la pression intra-oculaire / développement d'un glaucome Complications rétinienne (déchirure ou détachement rétinien) Complications vitréennes (hémorragie ou détachement vitréen) Événements hémorragiques survenant en cas d'utilisation concomitante d'un anti-coagulant ou un anti-agrégant plaquettaire
<b>Risques importants potentiels</b>	Rétinite secondaire à une réactivation d'une infection virale latente ou d'autres infections oculaires Complications liées à la procédure Effets systémiques des corticostéroïdes Erreur médicamenteuse
<b>Informations manquantes</b>	Ischémie rétinienne significative Utilisation chez la femme enceinte Utilisation chez la femme allaitante Utilisation répétée Retrait de l'implant Utilisation hors AMM

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Depuis la 1<sup>ère</sup> date de commercialisation (27 février 2012) d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone), 12 « Periodic Safety Update Reports » (PSUR) ont été validés. Le dernier PSUR couvre la période du 27 août 2018 au 26 août 2019.

Au cours de cette dernière période, aucun nouveau signal de tolérance susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) n'a été mis en évidence et aucune action liée à la sécurité de la spécialité n'a été entreprise.

### 7.3.4 Données issues du RCP

Le profil de tolérance d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) dans l'uvéite non-infectieuse affectant le segment postérieur de l'œil est basé sur deux études pivots de 36 mois de l'uvéite (PSV-FAI-001 et PSV-FAI-005). Actuellement, les données sont disponibles sur 36 mois pour l'étude PSV-FAI-001 et sur 12 mois pour l'étude PSV-FAI-005. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : une



augmentation de la pression intraoculaire, une cataracte et une hémorragie conjonctivale. Les effets indésirables moins fréquents, mais plus graves ont été : une hémorragie papillaire et un décollement de la rétine.

## 07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'ILUVIEN (implant d'acétonide de fluocinolone) dans l'extension d'indication à « la prévention de la rechute de l'uvéïte non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil », repose essentiellement sur les résultats de deux études de phase III randomisées, en double aveugle, comparatives versus injection simulée.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

L'implant d'acétonide de fluocinolone (implant AcF) a été évalué comparativement à une injection simulée dans 2 études cliniques, d'une durée de 36 mois, randomisées, en double aveugle, multicentriques chez des adultes ayant des antécédents d'uvéïte non-infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil : l'étude PSV-FAI-001 internationale (sans patient français) et l'étude PSV-FAI-005 réalisée en Inde dont seuls les résultats à 6 mois (analyse principale) et 12 mois sont disponibles. Les patients devaient avoir eu au moins deux récurrences et la prise en charge de l'uvéïte devait avoir nécessité un traitement par corticoïde par voie générale, ou par voie intra- ou péri-oculaire. Le jour de la randomisation les patients devaient avoir un infiltrat cellulaire dans la chambre antérieure de moins de 10 cellules par mm<sup>2</sup> et haze du vitré ≤ 2 et une acuité visuelle d'au moins 15 lettres ETDRS. Les patients ont eu soit une injection unique de l'implant AcF, soit une injection simulée.

Dans les 2 études, le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant eu une récurrence de l'uvéïte dans l'œil étudié pendant les 6 mois suivant l'administration du traitement de l'étude. La récurrence était définie par l'observation d'au moins l'un des événements suivants :

- augmentation du grade de Tyndall cellulaire d'au moins 2 niveaux

OU

- augmentation du grade de haze du vitré d'au moins 2 niveaux,

OU

- diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée d'au moins 15 lettres ETDRS.

Par ailleurs, selon les règles d'imputation, les patients n'ayant pas eu de récurrence avant le 6<sup>ème</sup> mois mais ne disposant pas de l'évaluation du 6<sup>ème</sup> mois ou ceux traités par un traitement systémique ou local (œil étudié) non autorisé ont été considérés comme des patients ayant eu une récurrence.

En cas de récurrence de l'uvéïte dans l'un des deux yeux, un traitement par corticoïde par voie péri- ou intra-oculaire ou les traitements topiques étaient recommandés en 1<sup>ère</sup> intention. Les corticoïdes topiques étaient recommandés en 1<sup>ère</sup> intention en cas de récurrence associée uniquement à une augmentation du nombre de cellules en chambre antérieure sans augmentation de l'opacité du vitré. Les immunosuppresseurs ou corticoïdes systémiques ne devaient être utilisés qu'après échec des traitements locaux.

Après 6 mois de suivi, les résultats des 2 études ont montré la supériorité de l'implant AcF par rapport à l'injection simulée sur le critère de jugement principal (pourcentage de patients ayant eu une récurrence au cours des 6 premiers mois de suivi) :

▪ étude PSV-FAI-001 :

- selon la définition du protocole : 1,1 % (1/87) versus 28,6 % (12/42) ;

- selon les règles d'imputation : 26,4 % (23/87) versus 61,9 % (26/42) ;

- soit au total : 27,6 % (24/87) versus 90,5 % (38/42).

Dans le rapport de l'étude, une analyse statistique a été présentée sur le **pourcentage de patients sans récurrence au cours des 6 premiers mois** de suivi : 72,4 % (63/87) dans le groupe implant AcF versus 9,5 % (4/42) dans le groupe injection simulée, OR = 24,94, IC<sub>95%</sub> = [8,04 ; 77,39], p < 0,001.

Dans le dossier du laboratoire, une analyse complémentaire *post-hoc* a été fournie sur le pourcentage de patients ayant eu une récurrence après 6 mois : OR = 0,04 ; IC<sub>95%</sub> = [0,01 ; 0,12] (p < 0,001).

- étude PSV-FAI-005 :
  - selon la définition du protocole : 10,9 % (11/101) versus 15,4 % (8/52) ;
  - selon les règles d'imputation : 14,9 % (15/101) versus 44,2 % (23/52) ;
  - soit au total : 25,7 % (26/101) versus 59,6 % (31/52).

Dans le rapport de l'étude, une analyse statistique a été présentée sur le **pourcentage de patients sans récurrences au cours des 6 premiers mois** de suivi : 74,3 % (75/101) dans le groupe implant AcF versus 40,4 % (21/52) dans le groupe injection simulée ; OR = 4,26 ; IC<sub>95%</sub> = [2,09 ; 8,67] (p < 0,001).

Dans le dossier du laboratoire, une analyse complémentaire a été fournie sur le pourcentage de patients ayant eu une récurrence après 6 mois : OR = 0,23 ; IC<sub>95%</sub> = [0,12 ; 0,48] (p < 0,001).

Après 36 mois de suivi dans l'étude PSV-FAI-001, le pourcentage de patients ayant eu une récurrence a été de 37,9 % dans le groupe implant AcF et de 97,6 % dans le groupe injection simulée (résultats exploratoires).

Après 12 mois de suivi dans l'étude PSV-FAI-005, le pourcentage de patients ayant eu une récurrence a été de 36,6 % dans le groupe implant AcF et de 71,2 % dans le groupe injection simulée (résultats exploratoires).

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études PSV-FAI-001 et PSV-FAI-005.

### ► Tolérance

Au cours des 36 mois de suivi de l'étude PSV-FAI-001, les événements indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés dans le groupe implant AcF et considérés comme liés au traitement ont été une augmentation de la PIO (22,8 % versus 1,9 % dans le groupe injection simulée), une hypotonie oculaire (8,9 % versus 9,6 %), une uvéite (8,9 % versus 9,6 %), une cataracte sous-capsulaire (10,9 % versus 3,8 %) et une cataracte (6,9 % versus 5,8 %).

Au cours des 12 premiers mois de suivi de l'étude PSV-FAI-005, les événements indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés et considérés comme liés au traitement ont été une cataracte (27,6 % dans le groupe implant AcF versus 7,1 % dans le groupe injection simulée), une augmentation de la PIO (26,4 % versus 16,7 % respectivement).

Des effets indésirables moins fréquents, mais plus graves ont été également rapportés tels qu'une hémorragie papillaire et un décollement de la rétine.

### ► Discussion

L'implant AcF a été évalué dans la prévention des récurrences de l'uvéite non-infectieuse récidivante affectant le segment postérieur dans deux études de phase III comparativement au placebo (injection simulée).

Les patients inclus pouvaient avoir une uvéite unilatérale ou bilatérale, associée ou non à une maladie systémique, et pouvaient être traités par corticoïdes systémiques et immunosuppresseurs avant l'inclusion.

Le placebo était un comparateur acceptable dans la mesure où aucun autre médicament n'a d'AMM dans la prévention des récurrences. Cependant, il aurait été pertinent de comparer l'implant AcF à la prise en charge actuelle qui consiste soit, à traiter chacune des récurrences avec un corticoïde péri- ou intraoculaire (OZURDEX, dexaméthasone) dans le cas des uvéites unilatérales non associées à une maladie systémique, soit à administrer un traitement de fond par corticoïdes systémiques plus ou moins des immunosuppresseurs dans le cas des uvéites bilatérales oculaires pures ou des uvéites associées à une maladie systémique.

Par ailleurs, dans le cas des patients inclus avec atteinte bilatérale, un seul œil a été traité. Par conséquent, dans l'état actuel des données et conformément à la prise en charge en vigueur, l'administration simultanée de l'implant AcF dans les deux yeux n'est pas recommandée. L'administration d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) ne peut donc s'envisager que dans les atteintes unilatérales ou bilatérales asymétriques, l'œil adelphe pouvant être traité par d'autres corticoïdes locaux.

Les résultats des deux études cliniques PSV-FAI-001 et PSV-FAI-005 ont montré la supériorité de l'implant AcF par rapport à une injection simulée en termes de pourcentage de patients ayant eu au

moins une récurrence au cours des 6 premiers mois de suivi, cependant, ces résultats comportent une incertitude dans la mesure où la majorité des récurrences comptabilisées proviennent des données imputées, soit en raison de données manquantes, soit de l'utilisation d'un traitement non-autorisé.

Il est attendu d'un traitement préventif des récurrences, un effet à long terme. L'efficacité sur la survenue des récurrences a été suivie jusqu'à 36 mois dans l'étude PSV-FAI-001 et jusqu'à 12 mois dans l'étude PSV-FAI-005 (résultats intermédiaires). Les résultats exploratoires (sans gestion de la multiplicité des tests) suggèrent le maintien de l'effet préventif sur la survenue des récurrences jusqu'à ces termes après l'administration d'un seul implant AcF. On ne dispose pas de données, ni sur l'efficacité préventive au-delà de 36 mois, ni sur le retraitement.

Ces études n'ont pas évalué l'impact de la prévention des récurrences sur la qualité de vie des patients or celle-ci est fortement altérée dans cette maladie conduisant à une baisse de l'acuité visuelle allant jusqu'à la cécité.

Le profil de tolérance de l'implant AcF, évalué pendant 36 mois, est marqué principalement par les risques d'augmentation de la pression oculaire et de survenue d'une cataracte, qui sont caractéristiques de l'administration des corticoïdes au niveau oculaire. On note également, spécifiquement dans l'indication de l'uvéïte non-infectieuse, un risque d'hypotonie. Les événements indésirables graves ont été peu nombreux. Toutefois, des risques importants sont attendus, notamment, ceux liés à l'administration de l'implant (déchirure ou décollement de la rétine, hémorragie ou décollement du vitré, endophtalmie, migration de l'implant). Ces risques font l'objet d'une surveillance particulière par le PGR. On ne dispose pas de données de tolérance en cas de retraitement.

Les résultats définitifs à 36 mois de l'étude PSV-FAI-005 sont attendus.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance obtenues uniquement *versus* injection simulée et des limites en termes de transposabilité des résultats (résultats à court terme, nombre important des données imputées), il n'est pas attendu d'impact d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) sur la morbidité par rapport à la prise en charge actuelle et l'impact sur la qualité de vie n'est, à ce jour, pas démontré.**

**En conséquence, ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.**

## 07.5 Programme d'études

### 7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

### 7.5.2 Dans d'autres indications

Des études de suivi de la tolérance, non interventionnelles sont en cours. Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Etudes en cours ou terminées**

Nom de l'étude	Type d'étude	Disponibilité des données
<b>M-01-12-001 IRISS</b>	Registre non interventionnel d'étude de la tolérance d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) (« post authorization safety study ») Etude en cours en Allemagne, au Portugal et au Royaume-Uni	31/01/2021 (rapport final)

<b>M-01-15-004 PALADIN</b>	Etude de phase IV, prospective non comparative, d'étude des événements de type augmentation de la pression intra-oculaire chez des patients traités par ILUVIEN (acétonide de fluocinolone). Etude en cours aux Etats-Unis	Fin 2020
<b>R-01-16-004 IDEAL</b>	Etude de phase IV, prospective, non comparative, destinée à documenter le traitement par ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) pendant 2 ans chez des patients présentant des troubles de la vision associés à un œdème maculaire diabétique. Etude en cours en Allemagne	Fin 2020 – Début 2021
<b>R-01-16-004 IDEAL-R</b>	Etude de phase IV, rétrospective, non comparative, destinée à documenter le traitement par ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) pendant 2 ans. Etude en cours en Allemagne (étude prolongée).	Fin 2020 – Début 2021

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les corticoïdes et les immunosuppresseurs (voir le paragraphe « Besoin thérapeutique ») sont les traitements de référence des uvéites non-infectieuses, sévères, du segment postérieur. Le choix des traitements sera guidé par la gravité de l'atteinte oculaire (exemple : œdème maculaire, vascularites rétiniennes occlusives), la maladie sous-jacente (sarcoïdose, maladie de Behçet, Lupus, etc) et le patient (comorbidités, femme en âge de procréer). Le recours aux immunosuppresseurs est justifié par une corticodépendance à dose « élevée » (> 7,5 à 10 mg/jour) ou les effets secondaires de la corticothérapie. Les immunosuppresseurs sont également utilisés de façon systématique dans certaines étiologies d'uvéites postérieures sévères et récidivantes : la maladie de Behçet et pour certains auteurs la maladie de Birdshot et le syndrome de Vogt-Koyanagi Harada.

Les corticoïdes sont généralement délivrés localement (topique, injection sous conjonctivale ou sous ténonienne, injection intravitréenne) en cas d'uvéite antérieure ou en cas d'uvéite postérieure unilatérale, sauf s'il s'agit d'un patient jeune phake. En cas d'échec des injections intraoculaires, de contre-indication à la voie locale (patient jeune phake ou glaucome) ou d'atteinte postérieure bilatérale, on a alors recours aux corticoïdes généraux.

Le traitement préventif des uvéites postérieures récidivantes n'est pas codifié et dépendra majoritairement de l'étiologie de l'inflammation oculaire.

Actuellement, les corticoïdes péri- ou intraoculaires sont utilisés pour traiter, lorsqu'elles surviennent, les récurrences des uvéites non-infectieuses ne nécessitant pas de traitement systémique (atteinte idiopathique, atteinte ophtalmologique pure) ou des uvéites nécessitant un corticoïde intraoculaire en complément d'un traitement systémique (notamment dans les atteintes sévères récidivantes malgré traitement général maximal).

En cas de récurrence inflammatoire chez un patient ayant nécessité l'utilisation d'un corticoïde par voie générale, celle-ci pourra être prolongée et/ou majorée et le patient pourra bénéficier d'un traitement d'épargne cortisonique (immunosuppresseur, biothérapie). Ces molécules seront maintenues au long cours dans le but de prévenir une nouvelle récurrence inflammatoire. Ainsi, dans la pratique courante, les corticoïdes par voie générale ainsi que tous les traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (biothérapie) sont utilisés dans la prévention de la récurrence de l'uvéite postérieure non-infectieuse récidivantes, néanmoins, ils ont des effets indésirables systémiques importants.

### **Place d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) dans la stratégie thérapeutique :**

ILUVIEN (acétonide de fluocinolone en implant intravitréen) est un traitement corticoïde intraoculaire de 1<sup>ère</sup> intention dans la prévention des récurrences des uvéites non-infectieuses récidivantes affectant le segment postérieur de l'œil, avec atteinte unilatérale ou bilatérale asymétrique ou dans le cas d'une récurrence unilatérale d'une uvéite bilatérale.

ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) doit être administré après récurrence sous OZURDEX (dexaméthasone en implant vitréen) et en respectant les conditions suivantes :

- étiologie de l'uvéïte ne nécessitant pas de traitement systémique (atteinte idiopathique, atteinte ophtalmologique pure) ou nécessitant un corticoïde intraoculaire en complément d'un traitement systémique (notamment dans les atteintes sévères récurrentes malgré traitement général maximal) ;
- patient pseudophaque ou ayant déjà une cataracte (ne pas injecter chez un patient jeune avec cristallin clair) ;
- absence de contre-indication ophtalmologique : glaucome non contrôlé, patient aphake, implant à fixation irienne ou sclérale, iridectomie périphérique large, antécédents infectieux (notamment toxoplasmose, herpès oculaire).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

## 010.1 Service Médical Rendu

► L'uvéïte non-infectieuse se caractérise 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. Elle peut se compliquer d'œdème maculaire cystoïde, de cataracte, de glaucome, de décollement de la rétine et conduire à la perte de la fonction visuelle de l'œil. On parle d'uvéïte récidivante lorsqu'il s'agit d'épisodes d'uvéïtes séparés par des périodes de rémission de plus de trois mois sans traitement.

► ILUVIEN (acétonide de fluocinolone), implant intravitréen, est un médicament à visée préventive de la récurrence.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (par voie locale ou systémique) utilisées hors AMM.

► ILUVIEN (acétonide de fluocinolone en implant intravitréen) est un traitement corticoïde intraoculaire de 1<sup>ère</sup> intention dans la prévention des récurrences des uvéïtes non-infectieuses récidivantes affectant le segment postérieur de l'œil, avec atteinte unilatérale ou bilatérale asymétrique ou dans le cas d'une récurrence unilatérale d'une uvéïte bilatérale. ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) doit être administré après récurrence sous OZURDEX (dexaméthasone en implant vitréen) et en respectant les conditions suivantes :

- étiologie de l'uvéïte ne nécessitant pas de traitement systémique (atteinte idiopathique, atteinte ophtalmologique pure) ou nécessitant un corticoïde intraoculaire en complément d'un traitement systémique (notamment dans les atteintes sévères récidivantes malgré traitement général maximal) ;
- patient pseudophake ou ayant déjà une cataracte (ne pas injecter chez un patient jeune avec un cristallin clair) ;
- absence de contre-indication ophtalmologique : glaucome non contrôlé, patient aphake, implant à fixation irienne ou sclérale, iridectomie périphérique large, antécédents infectieux (notamment toxoplasmose, herpès oculaire).

### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des uvéïtes non-infectieuses, maladies handicapantes responsables d'une perte visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité ;
- de sa faible prévalence, notamment dans les formes récidivantes atteignant le segment postérieur ;
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- mais de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - o d'un impact démontré, de façon robuste uniquement après 6 mois de suivi, en termes de prévention des récurrences de l'injection unilatérale d'un implant ILUVIEN (acétonide de fluorocinolone) uniquement *versus* placebo (injection simulée) alors que des thérapeutiques, bien que sans AMM, sont utilisées en pratique dans la prévention des récurrences ;
  - o de l'absence de données à long terme et sur le retraitement ;
  - o de l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie ;
  - o de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins ou de vie du patient malgré l'intérêt potentiel de disposer d'un implant intravitréen de longue durée d'action (jusqu'à 36 mois) ;

ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) 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 ILUVIEN (acétonide de fluocinolone), implant intravitréen est important dans l'extension d'indication de l'AMM à la prévention de la rechute de l'uvéite non-infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil.**

**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'extension d'indication de l'AMM à la prévention de la rechute de l'uvéite non-infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil et aux posologies de l'AMM.**

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

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité, avec une quantité d'effet importante, d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) en injection unilatérale par rapport à une injection simulée en termes de pourcentage de récurrences à 6 mois chez des adultes atteints d'uvéite non-infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil (27,6 % avec l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone *versus* 90,5 % avec l'injection simulée) ;
- d'une tolérance similaire à celle observée habituellement avec les corticoïdes péri- ou intraoculaires ;

mais :

- de l'absence de données robustes sur ce critère de jugement au-delà de 6 mois ;
- de l'absence de données en termes de qualité de vie ;
- de l'absence de données d'efficacité sur le retraitement par un nouvel implant ;
- de l'absence de comparaison, pendant au moins 36 mois, à la stratégie actuelle de prise en charge des récurrences ;

**la Commission considère qu'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone), implant intravitréen n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge actuelle, chez l'adulte, des récurrences d'uvéites non-infectieuses récidivantes affectant le segment postérieur de l'œil.**

## 010.3 Population cible

La population cible d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) est définie par les adultes atteints d'uvéite non-infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil et nécessitant une prévention des récurrences.

Il n'existe pas de données de prévalence des uvéites en France. Une étude finlandaise, seule étude européenne disponible, a mis en évidence une prévalence des uvéites de 75,4 / 100 000 habitants<sup>11</sup>, soit une projection d'environ 39 692 patients affectés par cette pathologie, en France<sup>12</sup>.

<sup>11</sup> Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Vaahtoranta-Lehtonen H et col. Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland. Acta Ophthalmol Scand 1997;75:76-81.

<sup>12</sup> Selon les données INSEE au 1er janvier 2020, 52 641 954 adultes recensés en France.

Les uvéites postérieures représentent 19 %<sup>13</sup> des uvéites, soit environ 7 422 patients et les uvéites non-infectieuses, dans les pays occidentaux, représentent environ 83 % des uvéites, soit environ 6 168 patients en France.

Parmi ces uvéites postérieures, environ 57 % sont considérées comme récidivantes<sup>14</sup> soit environ 3 491 patients en France.

Environ 50 % des uvéites non-infectieuses relèveraient d'un traitement systémique (selon avis d'expert, voir l'avis HUMIRA du 25 janvier 2017<sup>15</sup>, les 50 % restant étant non-traités par traitement systémique car le stade de sévérité ne le justifie plus, soit parce qu'ils sont non-répondeurs connus ou qu'ils bénéficient d'un traitement local- péri- ou intraoculaire. Par conséquent, il peut être estimé qu'environ 50 % des patients ayant une uvéite non-infectieuse sont éligibles à un traitement local.

En considérant ces proportions applicables aux formes récidivantes, il peut être considéré que la population cible d'ILUVIEN (acétonide de fluocinolone) des adultes ayant une uvéite non-infectieuse récidivante affectant le segment postérieur est d'environ 1750 patients.

## 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.

---

<sup>13</sup> Bertrand PJ, Jamilloux Y, Ecochard R et col. Uveitis: Autoimmunity... and beyond. *Autoimmun Rev* 2019;18:102351.

<sup>14</sup> Mathis, T. et al. Real life study in Uveitis treated with Dexamethasone implant. *Retina Publish Ahead of Print*, (2020)

<sup>15</sup> Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence, avis HUMIRA du 25 janvier 2017. Accessible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2745259/fr/humira-25012017-avis-ct15576](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2745259/fr/humira-25012017-avis-ct15576).



<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 22 janvier 2021 Date d'examen et d'adoption : 22 septembre 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>ILUVIEN 190 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur</u> Plaquette thermoformée de 1 implant avec applicateur (CIP : 34009 222 858 1 8)
<b>Demandeur</b>	Horus Pharma
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure décentralisée) : 16 juillet 2012 Principal rectificatif : 30/04/2019 : Extension de l'indication dans la prévention de la rechute de l'uvéite non-infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Prescription réservée aux spécialistes et services ophtalmologie Médicament d'exception
<b>Code ATC</b>	S01BA15

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire