

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

faricimab

## VABYSMO 120 mg/mL,

solution injectable

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023

→ Dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (DMLAn)

→ Adulte

→ Secteurs : Ville et Hôpital

## Avis favorable au remboursement dans « le traitement des patients adultes atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire rétrofovéolaire »

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	VABYSMO (faricimab) est un traitement de première intention dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire, chez les patients adultes.  Le choix entre les anti-VEGF dans le traitement de première intention reste à l'appréciation de l'ophtalmologue.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>IMPORTANT</b> dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire chez les patients adultes.  <b>INSUFFISANT</b> dans les autres cas.
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<b>Dans le traitement des patients adultes atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire :</b>  Pas de progrès par rapport à l'aflibercept.  Compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration, après un an de traitement, de la non-infériorité de VABYSMO (faricimab, selon un schéma d'administration personnalisé QW8/QW12/QW16) par rapport à EYLEA (aflibercept, selon un schéma d'administration fixe Q8W) sur le critère fonctionnel d'acuité visuelle, dans deux études de phase III, randomisées en double aveugle, chez des adultes ayant une DMLA néovasculaire rétrofovéolaire et naïfs de traitement ;</li> </ul>

- de l'absence de comparaison du faricimab administré selon un schéma personnalisé par rapport à l'aflibercept administré selon un schéma « Treat-and-Extend » ;
- de l'absence de démonstration robuste d'un impact supplémentaire sur la qualité de vie ou le parcours de soin du patient (notamment en termes de diminution de la fréquence des injections) par rapport aux alternatives disponibles ;
- une tolérance comparable à celle de l'aflibercept ;


la Commission considère que VABYSMO (faricimab), solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport à EYLEA (aflibercept), solution injectable en seringue préremplie, chez l'adulte, dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire rétrofovéolaire.

<b>Population cible</b>	Entre 51 800 et 54 600 yeux atteints de DMLA néovasculaire rétrofovéolaire.
<b>Demande de données et recommandations particulières</b>	Sans objet

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>8</b>
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.3 Profil de tolérance	12
3.3.1 Etudes cliniques	12
3.3.2 Mentions du RCP	13
3.3.3 Données du PGR/ PSUR	13
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	14
3.5 Programme d'études	14
<b>4. Discussion</b>	<b>15</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>16</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	16
5.3 Service Médical Rendu	17
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.5 Population cible	18
5.6 Autres recommandations de la Commission	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2023

# 1. Contexte

<b>Nature de la demande</b>	<b>Inscription</b>
<b>DCI (ATC)</b>	faricimab (S01LA9)
<b>Présentations concernées*</b>	<b>VABYSMO 120 mg/mL, solution injectable</b> – 1 flacon contenant 0,24 mL de solution (CIP : 34009 302 625 9 7)
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>Demandeur</b>	ROCHE
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM :</b> « VABYSMO est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (humide) (DMLAn) »
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2022
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> Liste I Médicament de prescription réservée aux spécialistes et services ophtalmologie Médicament d'exception
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	« La dose recommandée est de 6 mg (solution de 0,05 mL) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuelle) pour les 4 premières doses.  Ensuite, une évaluation de l'activité de la maladie basée sur des résultats anatomiques et/ou visuels est recommandé 20 et/ou 24 semaines après l'initiation du traitement pour que le traitement puisse être individualisé. Chez les patients sans activité de la maladie, l'administration de faricimab toutes les 16 semaines (4 mois) doit être considérée. Chez les patients avec une activité de la maladie, un traitement toutes les 8 semaines (2 mois) ou toutes les 12 semaines (3 mois) doit être considéré. Les données de sécurité sont limitées concernant les traitements avec des intervalles de 8 semaines ou moins. La surveillance entre les visites d'administration doit être programmée en fonction de l'état du patient et du choix du médecin, mais il n'y a pas d'obligations de surveillance mensuelle entre les injections.  <i>Durée du traitement</i>  Ce médicament est destiné à être un traitement à long terme. Si les résultats visuels et/ou anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'est pas bénéfique pour le patient, le traitement doit être arrêté. »  Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Le faricimab est le premier anticorps monoclonal IgG1 humanisé bi-spécifique développé pour un usage intraoculaire (utilisation intravitréenne), ciblant simultanément et spécifiquement deux médiateurs clés impliqués dans la pathogénèse de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire et de l'œdème maculaire diabétique (OMD) : l'angiopoïétine 2 (Ang-2) et le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF-A).
<b>Information au niveau international*</b>	– AMM au Royaume-Uni depuis le 17 mai 2022 avec une indication superposable.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– AMM aux Etats-Unis depuis le 28 janvier 2022 dans l'indication suivante : « <i>VABYSMO is a vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin-2 (Ang-2) inhibitor indicated for the treatment of patients with :</i></li> <li>• <i>Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)</i></li> <li>• <i>Diabetic Macular Edema (DME).</i> »</li> </ul>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	<p>VABYSMO (faricimab) est également indiqué dans l'œdème maculaire diabétique chez les patients adultes.</p> <p>L'évaluation concomitante de VABYSMO (faricimab) dans cette indication, par la Commission de la Transparence, fait l'objet d'un avis séparé.</p>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<p>Calendrier d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Date de validation administrative** : 18 octobre 2022.</li> <li>– Date d'examen et d'adoption : 18 janvier 2023.</li> </ul> <p>Contributions de parties prenantes : non</p> <p>Expertise externe : Oui</p>

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

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

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie<sup>1</sup>

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie maculaire survenant chez les sujets de plus de 50 ans, la DMLA néovasculaire (ou exsudative ou humide) correspondant aux formes les plus tardives.

Selon la classification simplifiée de l'AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*), on distingue 4 catégories :

- Catégorie 1 : aucun ou quelques petits drusen (diamètre < 63 µm).
- Catégorie 2 - maculopathie liée à l'âge : Un ou plusieurs des éléments suivants :
  - multiples petits drusen ;
  - quelques drusen de taille intermédiaire (diamètre entre 63 et 125 µm) ;
  - anomalies de l'épithélium pigmentaire.
- Catégorie 3 - DMLA modérée : un ou plusieurs des éléments suivants :
  - multiples drusen de taille intermédiaire (diamètre entre 63 et 125 µm) et au moins un grand drusen (diamètre > 125 µm) ;
  - atrophie géographique excluant la fovéa.
- **Catégorie 4 – DMLA avancée** : Atrophie géographique touchant la fovéa **et/ou présence d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative**. Il s'agit généralement de patients ayant une perte d'acuité visuelle.

Une nouvelle nomenclature des formes néovasculaires a été proposée par l'*American Association of Ophthalmology* en 2020<sup>2</sup>, pour tenir compte des néovascularisations non originaires de la choroïde.

<sup>1</sup> HAS. Guide de bonnes pratiques : DMLA. Validé par le Collège le 20 octobre 2022. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/app\\_364\\_guide\\_dmla\\_cd\\_2022\\_10\\_20\\_v0.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/app_364_guide_dmla_cd_2022_10_20_v0.pdf) [consulté le 05/01/2023]

<sup>2</sup> Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurengi G, et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data. Consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group. *Ophthalmology* 2020;127:616-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.11.004>

Ancienne nomenclature	Nouvelle nomenclature
Néovascularisation choroïdienne occulte	Néovascularisation maculaire de type 1 (NVM de type 1)
Néovascularisation choroïdienne visible	NVM de type 2
Prolifération rétinienne angiomateuse	NVM de type 3

Les facteurs de risque identifiés sont :

- les antécédents familiaux de DMLA ;
- un tabagisme ;
- des facteurs nutritionnels (régime pauvre en oméga 3, riche en graisses saturées)
- une obésité (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>).

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

La DMLA néovasculaire est la forme de DMLA la plus agressive. Elle se manifeste par des déformations visuelles (métamorphopsies), des difficultés à la lecture malgré une correction adaptée, une gêne en vision nocturne, une diminution de la sensibilité aux contrastes, une modification de la vision des couleurs, la sensation d'éblouissement, l'apparition d'une tache centrale (scotome) et conduit à une baisse d'acuité visuelle centrale<sup>1</sup>. L'acuité visuelle peut se dégrader en quelques semaines voire quelques jours. Dans les formes sévères, l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 1/20, ce qui correspond à la définition de la cécité. Bien que très invalidante, la DMLA n'entraîne pas une absence totale de vision car la vision périphérique reste conservée et permet de garder une certaine autonomie de vie.

La grille d'autosurveillance d'Amsler utilisée par les patients est efficace pour la détection précoce d'une DMLA exsudative.

### Épidémiologie

La DMLA est la première cause de handicap visuel en France chez les patients de plus de 50 ans<sup>3</sup>.

Toutes formes confondues, cette maladie concerne environ 8 % de la population française, mais sa fréquence augmente largement avec l'âge : elle touche 1 % des personnes de 50 à 55 ans, environ 10 % des 65–75 ans et de 25 à 30 % des plus de 75 ans<sup>1</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle<sup>1</sup>

Les anti-facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) représentent le traitement de première intention de la DMLA néovasculaire. Trois molécules sont actuellement disponibles et remboursées en France : le ranibizumab (LUCENTIS), l'aflibercept (EYLEA) et le bevacizumab (AVASTIN, en prescription compassionnelle hospitalière uniquement). Un biosimilaire du ranibizumab a obtenu une AMM européenne en août 2021, mais il n'est pas disponible sur le marché français à ce jour. Le brolocizumab (BEOVU) a une AMM européenne, mais son service médical a été jugé insuffisant par la Commission de la Transparence<sup>4</sup> et n'est pas remboursé.

Le choix de la molécule anti-VEGF revient à l'ophtalmologue traitant, leur efficacité étant équivalente. Dès que le diagnostic de DMLA néovasculaire rétrofovolaire est posé par l'ophtalmologue, il est

<sup>3</sup> INSERM. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) - Une perte progressive de la vision centrale [Internet]. Inserm. [cité 29 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/degenerescence-maculaire-liee-age-dmla/>

<sup>4</sup> HAS. Avis de la CT du 16 décembre 2020 relatif à BEOVU. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18376\\_BEOVU\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18376.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18376_BEOVU_PIC_INS_AvisDef_CT18376.pdf) [consulté le 05/01/2023]

recommandé d'instaurer le plus précocement possible le traitement par anti-VEGF, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial, dans les 8 jours suivant le diagnostic. Les néovaisseaux maculaires extra- et juxtafovéolaires avec des manifestations néovasculaires rétrofovéolaires sont à considérer comme une localisation rétrofovéolaire de la DMLA.

La photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine n'est pas indiquée en première intention dans le traitement des néovaisseaux maculaires de type 1 ou 2 de la DMLA, en l'absence d'études disponibles de haut niveau de preuve. Il est possible d'envisager, dans un second temps, un traitement combinant la photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine et les injections intravitréennes d'anti-VEGF :

- lorsque les néovaisseaux maculaires ne répondent pas aux anti-VEGF seuls (notamment certaines formes de décollements de l'épithélium pigmentaire vascularisés) ;
- si l'observance du patient est insuffisante.

En cas de vasculopathie polypoïdale, le traitement combiné associant la photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine et l'injection intravitréenne d'anti-VEGF peut être envisagé au cas par cas.

La photocoagulation par laser s'adresse uniquement aux formes extrafovéolaires de DMLA. Elle est utilisée dans des situations cliniques spécifiques, en deuxième intention après les anti-VEGF.

La rééducation de la basse vision reposant sur une équipe pluridisciplinaire et l'utilisation d'aides visuelles (grossissement, contrôle de l'éclairage, utilisation des contrastes) peuvent améliorer l'état fonctionnel et la qualité de vie des patients.

Il est recommandé de proposer l'arrêt du tabac au patients ayant une DMLA.

## Les traitements médicamenteux et non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation sont les suivants :

### ➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Anti-VEGF en injection intravitréenne</b>				
LUCENTIS (ranibizumab) Novartis Pharma	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte	Renouvellement 19/09/2018	Important dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire.	ASMR II dans la prise en charge des patients atteints de DMLA avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.
		Inscription 28/03/2007	Insuffisant dans les autres cas. ISP.	
EYLEA (aflibercept) Bayer Healthcare	Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte	Inscription 03/04/2013	Important dans le traitement de la DMLA exsudative rétrofovéolaire.  Absence d'ISP.	ASMR V par rapport à LUCENTIS.

Un autre anti-VEGF, le bevacizumab (AVASTIN), faisant l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'ANSM dans le « traitement de la DMLA néovasculaire (humide)<sup>5</sup> sous

<sup>5</sup> ANSM. Liste des spécialités faisant l'objet d'une RTU. Avastin 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-31-08-2021-renouvellement-du-cadre-de-prescription-compassionnelle-davastin-25-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-dans-le-traitement-de-la-degenerescence-maculaire-liee-a-lage-neovasculaire> [consulté le 05/01/2023]



réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient », peut être retenu comme une alternative pertinente.

La vertéporfine (VISUDYNE), utilisée en photothérapie dynamique, dispose d'une AMM dans le traitement de la DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible. Elle n'est pas retenue comme une alternative pertinente dans la mesure où elle constitue un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne recommandé uniquement en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF ou dans certaines formes cliniques en combinaison aux anti-VEGF (vasculopathie polypoïdale par exemple).

Le brolucizumab (BEOVU) a une AMM européenne, mais son service médical rendu a été jugé insuffisant par la Commission de la Transparence<sup>4</sup>. Il n'est donc pas considéré comme une alternative pertinente.

### → Traitements non-médicamenteux

La photocoagulation par laser étant réservée aux formes extrafovéolaires de la DMLA exsudative et cette technique étant un traitement de 2<sup>ème</sup> intention après échec des anti-VEGF, recommandé uniquement dans certaines situations, elle n'est pas retenue comme une alternative pertinente.

Les mesures hygiéno-diététiques et la rééducation basse vision sont des techniques complémentaires au traitement médicamenteux.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Les traitements utilisés en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la DMLA néovasculaire sont les anti-VEGF actuellement disponibles (ranibizumab, aflibercept et bevacizumab), toutefois, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert dans la mesure où tous les patients ne sont pas répondeurs, sont insuffisamment répondeurs avec nécessité d'injections rapprochées ou sont intolérants à ces traitements. Par ailleurs, ces traitements représentent un fardeau important en termes de suivi médical (examen clinique, tests fonctionnels et imagerie) et de déplacements, pour des patients ayant une perte d'acuité visuelle.**

**Il persiste, par conséquent, un besoin médical de disposer de traitements efficaces et bien tolérés, en alternative aux anti-VEGF déjà disponibles, permettant aux patients de conserver leur acuité visuelle, voire de l'améliorer, de façon durable tout en maintenant ou améliorant leur qualité de vie, le parcours de soin et l'observance du traitement.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

La demande de remboursement de VABYSMO (faricimab) repose sur deux études de phase III de non-infériorité versus aflibercept, randomisées, en double aveugle et multicentriques : les études LUCERNE [NCT03823300] et TENAYA [NCT03823287]).

Ces deux études ont été réalisées selon des protocoles similaires.



## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### Etudes LUCERNE et TENAYA versus aflibercept

#### – Objectif et schéma des études

L'objectif principal de ces études était de **démontrer la non-infériorité** du faricimab 6 mg en injection intravitréenne selon un schéma d'administration personnalisé par rapport à l'aflibercept 2 mg selon un schéma d'administration fixe, en termes de variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 1 an<sup>6</sup> par rapport à l'inclusion, chez des patients naïfs de traitement, atteints de DMLA néovasculaire rétrofovéolaire.

L'analyse principale a été réalisée après 1 an de suivi (48 semaines) (le 5 octobre 2020 pour l'étude LUCERNE et le 26 octobre 2020 pour l'étude TENAYA).

#### – Méthode

#### Population de l'étude

Les patients adultes inclus étaient âgés de 50 ans ou plus, avaient un score de MAVC à l'inclusion compris entre 78 et 24 lettres selon l'échelle ETDRS (entre 6/10 et 0,6/10), étaient naïfs de traitement pour une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une DMLA néovasculaire et avaient une NVC sous-fovéale ou juxta-fovéale / extra-fovéale avec une composante sous-fovéale liée à l'activité de la NVC identifiée, par OCT ou angiographie à la fluorescéine (AF).

#### Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir le :

- **Faricimab 6 mg** : induction de 4 injections administrées toutes les 4 semaines (schéma d'administration en Q4W) puis entretien selon un schéma personnalisé avec trois options de rythme d'injections (Q8W/Q12W/Q16W), avec un intervalle maximum de 16 semaines entre les injections<sup>7</sup> jusqu'à la semaine 60 (AMM).

A partir de la semaine 60, les patients du groupe faricimab étaient traités selon un schéma PTI (*personalized treatment interval*) jusqu'à la semaine 108. L'intervalle de traitement était déterminé individuellement, selon un algorithme différent, et selon les évaluations réalisées lors des visites d'administration du produit. Au cours de cette période, les intervalles de traitement pouvaient être ajustés (augmentation de 4 semaines ou diminution de 4 ou 8 semaines), en fonction de l'acuité visuelle (MAVC), des examens OCT et des évaluations cliniques réalisés.

- **Aflibercept 2 mg** : induction de 3 injections administrées toutes les 4 semaines (schéma d'administration en Q4W) puis une injection toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 108 (schéma d'administration en Q8W) (AMM).

Afin de maintenir l'aveugle, un placebo a été donné à tous les patients lors des visites où ils ne recevaient pas le traitement actif.

<sup>6</sup> moyenne des semaines 40, 44 et 48

<sup>7</sup> En cas d'activité de la maladie détectée lors de la visite de suivi à la semaine 20, les patients recevaient 1 injection toutes les 8 semaines (schéma d'administration en Q8) jusqu'à la semaine 60. En cas d'activité de la maladie détectée lors de la visite de suivi à la semaine 24 (évaluation réalisée uniquement pour les patients n'ayant pas d'activité de la maladie détectée à la semaine 20), les patients recevaient 1 injection toutes les 12 semaines (schéma d'administration en Q12) jusqu'à la semaine 60. Les patients n'ayant pas d'activité de la maladie détectée aux semaines 20 et 24 recevaient 1 injection toutes les 16 semaines (schéma d'injection en Q16) jusqu'à la semaine 60.

## Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal était la **variation moyenne<sup>8</sup> de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 1 an par rapport à l'inclusion (moyenne des semaines 40/44/48)**, mesurée en nombre de lettres sur l'échelle ETDRS<sup>9</sup>.

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

## Analyse du critère de jugement principal

L'analyse principale de non-infériorité sur le critère de jugement principal a été faite sur la population ITT. Une analyse supplémentaire a été réalisée sur la population PP.

La non-infériorité du faricimab par rapport à l'aflibercept a été testée avec une marge de 4 lettres ( $\alpha$  unilatéral de 0,0248). La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure à -4 lettres<sup>10</sup>.

### – Résultats

#### Effectifs et caractéristiques des patients

**Dans l'étude TENAYA**, 671 patients ont été randomisés selon un ratio (1 :1) dont 334 dans le groupe faricimab et 337 dans le groupe aflibercept (population ITT).

Les arrêts de traitement avant la semaine 48 ont concerné 7,8 % des patients du groupe faricimab et 4,5 % des patients du groupe aflibercept principalement en raison du retrait du consentement (2,7 %), du décès (0,7 %), de la survenue d'un événement indésirable (0,7 %) et des patients perdus de vue (1,0 %).

Au total, 579 patients ont été inclus dans la population PP<sup>11</sup>.

**Dans l'étude LUCERNE**, 658 patients ont été randomisés selon un ratio (1 :1) dont 331 dans le groupe faricimab et 327 dans le groupe aflibercept (population ITT).

Les arrêts de traitement avant la semaine 48 ont concerné 5,4 % des patients du groupe faricimab et 6,7 % des patients du groupe aflibercept principalement en raison du retrait du consentement (2,1 %), du décès (1,1 %) et de la survenue d'événement indésirable (1,2 %).

Au total, 577 patients ont été inclus dans la population PP<sup>12</sup>.

Dans les 2 études, les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes de traitement. L'âge médian était de 77 ans dans l'étude TENAYA (min-max : 50-99) et de 76 ans dans l'étude LUCERNE (min-max : 50-95).

---

<sup>8</sup> Moyenne des semaines 40/44/48.

<sup>9</sup> L'échelle ETDRS est caractérisée par une progression géométrique (logarithmique) de la taille des lettres, de ligne en ligne, chaque ligne comportant 5 lettres. Le patient doit lire toutes les lettres en commençant par la ligne du haut. L'examineur cote ensuite l'acuité visuelle lettre par lettre plutôt que ligne par ligne. Cette échelle comporte cinq lettres sur chaque ligne. Une progression de trois lignes dans les tables de l'ETDRS correspond à un doublement de l'angle visuel.

<sup>10</sup> La marge de non-infériorité de -4 lettres a été définie selon les recommandations de la FDA et du CHMP en se basant sur le fait qu'une variation de la MAVC est cliniquement significative au-delà de 5 lettres

<sup>11</sup> 92 patients ont été exclus de la population PP (90 patients ont été exclus du fait de déviations majeures au protocole impactant l'évaluation de l'efficacité du traitement ou la détermination de l'intervalle de retraitement et aucun dosage n'a été réalisé pour 2 patients).

<sup>12</sup> 81 patients ont été exclus de la population PP (80 patients ont été exclus du fait de déviations majeures au protocole impactant l'évaluation de l'efficacité du traitement ou la détermination de l'intervalle de retraitement et aucun dosage n'a été réalisé pour 1 patient).

L'acuité visuelle moyenne était de 61,4 ± 12,7 lettres dans TENAYA et 58,8 ± 13,6 lettres dans LUCERNE. La majorité des patients avaient une MAVC ≥ 55 lettres (74,6 % dans TENAYA et 68,1 % dans LUCERNE).

L'épaisseur centrale moyenne de la rétine<sup>13</sup> était de 480,0 ± 186,0 µm dans LUCERNE et de 480,1 ± 172,7 µm dans TENAYA.

Les fluides sous-rétiniens étaient présents chez plus de la moitié des patients dans les deux études (67,3 % dans LUCERNE et 65,7 % dans TENAYA) et les fluides intra-rétiniens étaient présents chez presque la moitié des patients dans les deux études (45 %).

La majorité des patients inclus dans les deux études présentaient un décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (91 %).

## Résultats sur le critère de jugement principal : variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 40/44/48

Dans les études TENAYA et LUCERNE, la non-infériorité du faricimab par rapport à l'aflibercept a été démontrée dans la population ITT en termes de variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 40/44/48 (marge de non-infériorité de -4 lettres). Ces résultats ont été confirmés dans la population PP (cf. tableau 2)

Tableau 2 : Variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 40/44/48 avec analyse de non-infériorité entre faricimab et aflibercept - population ITT et PP - Etude LUCERNE et TENAYA

Moyennes ajustées (IC95%)	Etude LUCERNE			Etude TENAYA		
	faricimab 6 mg (N = 331)	aflibercept 2 mg (N = 327)	Différence faricimab vs aflibercept	faricimab 6 mg (N = 334)	aflibercept 2 mg (N = 337)	Différence faricimab vs aflibercept
<b>Analyse principale (population ITT), semaine 40/44/48</b>						
Variation moyenne de la MAVC, en lettres, [IC <sub>95%</sub> ]	6,6	6,6	0,0 [-1,7 ; 1,8]	5,8	5,1	0,7 [-1,1 ; 2,5]
<b>Analyse complémentaire (population PP)</b>						
Variation moyenne de la MAVC, en lettres, [IC <sub>95%</sub> ]	6,6	6,7	-0,1 [-2,0 ; 1,8]	5,9	5,6	0,3 [-1,6 ; 2,2]

Marge de non-infériorité de -4 lettres.

IC<sub>95%</sub> : Intervalle de confiance à 95% ; ITT : Intent To Treat ; MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée ; PP : Per protocol.

## Analyse de l'efficacité à long terme (112 semaines de suivi, exploratoire)

La variation moyenne de la MAVC après 2 ans de suivi dans les groupes faricimab et aflibercept a été de 5,0 et 5,2 lettres, respectivement dans l'étude LUCERNE et de 3,7 et 3,3 lettres dans l'étude TENAYA.

## Fréquence des injections de faricimab à la semaine 48 (exploratoire)

Le pourcentage des patients traités selon un schéma fixe en Q8W, Q12W ou Q16W à la semaine 48 était de 20,3 %, 34,0 % et 45,7 % dans l'étude TENAYA et de 22,2 %, 32,9 % et 44,9 % dans l'étude LUCERNE.

<sup>13</sup> Mesurée par ILM-BM

## Qualité de vie (exploratoire)

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études TENAYA et LUCERNE à l'aide de l'échelle NEI VFQ-25<sup>14</sup>. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Etudes cliniques

Dans les deux études cliniques TENAYA et LUCERNE, le profil de tolérance du faricimab a été comparable à celui de l'aflibercept.

### Exposition au traitement

Lors de l'analyse principale (à 1 an), la durée de traitement était similaire entre les groupes, de 48,1 semaines dans les deux études.

Le nombre moyen d'injections a été de 7,4 injections dans le groupe aflibercept, versus 6,3 injections dans le groupe faricimab dans TENAYA et de 7,5 versus 6,5 injections respectivement dans l'étude LUCERNE.

### EI oculaires

L'incidence des EI oculaires a été comparable entre les deux groupes, en majorité non graves. Le pourcentage de corps flottants vitréens a été de 2,1 % dans le groupe faricimab versus 1,2 % l'aflibercept dans l'étude LUCERNE et de 3,9 % versus 2,1 % respectivement dans l'étude TENAYA. Ces EI ont été rapportés comme non graves.

Le pourcentage de survenue d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien a été de 3,0 % dans le groupe faricimab versus 0,9 % l'aflibercept dans l'étude LUCERNE et de 2,7 % versus 1,8 % respectivement dans l'étude TENAYA. La gravité de ces EI était légère ou modérée.

L'incidence des EI oculaires graves a été faible et comparables entre les deux groupes (2,1 % dans les deux groupes dans l'étude LUCERNE et 1,2 % versus 1,8 % dans l'étude TENAYA). Les plus fréquemment rapportés ont été :

- la déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien dans les deux études [0,6 % (n = 2) dans le groupe faricimab versus 0 % dans le groupe aflibercept, dans les deux études],
- les vitrites dans l'étude LUCERNE [0,6 % (n = 2/331) dans le groupe faricimab versus 0 % dans le groupe aflibercept] et
- une progression de la DMLAn dans l'étude TENAYA [0,3 % (n = 1/333) versus 0,9 % (n = 3/336)].

Le pourcentage d'arrêt de traitement après la survenue d'EI oculaire a été de 2,4 % dans le groupe faricimab versus 0,3 % dans le groupe aflibercept, dans l'étude LUCERNE. Dans l'étude TENAYA, le pourcentage d'arrêt de traitement après la survenue d'EI a été de 0,9 % les deux groupes.

<sup>14</sup> L'échelle NEI VFQ-25 est une échelle spécifique visant à évaluer l'impact de l'altération visuelle sur la qualité de vie à travers 12 dimensions : vision générale, difficulté dans les activités nécessitant une vision de près, difficulté dans les activités nécessitant une vision de loin, limitations sociales dues à la vision, limitations mentales dues à la vision, limitations d'activités dues à la vision, dépendance vis-à-vis des autres en raison de la vision, difficulté à conduire, limitations de la vision périphérique ou des couleurs, douleur / inconfort oculaire et état de santé général. Elle permet de calculer un score moyen pour chacune des 12 sous-échelles et un score total moyen. Le score total peut varier de 0 à 100, où 100 représente le meilleur fonctionnement possible et 0 le pire.

Un seul cas d'endophtalmie a été rapporté dans l'étude LUCERNE, dans le groupe aflibercept et aucun cas n'a été rapporté dans l'étude TENAYA, après un an de suivi.

### El non-oculaires

L'incidence des EI non-oculaires a été similaire entre les deux groupes. Après 48 semaines, l'incidence des événements thromboemboliques artériels (EI d'intérêt) a été de 1,1 % dans le groupe faricimab et de 0,9 % dans le groupe aflibercept. Ces EI ont été d'issue fatale chez 0,3 % des patients du groupe faricimab et 0,5 % des patients du groupe aflibercept. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

### Décès

Au total, 11 décès sont survenus après un EI dans l'étude LUCERNE (1,2 % dans le groupe faricimab versus 2,1 % dans le groupe aflibercept) et 6 dans l'étude TENAYA (1,5 % versus 0,3 %), à la semaine 48. Aucun n'a été considéré lié au traitement.

### 3.3.2 Mentions du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les deux indications de VABYSMO (faricimab) (OMD et DMLA) ont été les suivants : cataracte (11 %), hémorragie conjonctivale (7 %), augmentation de la PIO (4 %), corps flottants vitréens (4 %), douleur oculaire (3 %) et déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (DMLAn uniquement) (3 %). Les effets indésirables les plus graves ont été l'uvéite (0,5 %), l'hyalite (0,3 %), l'endophtalmie (0,3 %), la déchirure de la rétine (0,2 %) et le décollement rhéomatogène de la rétine (< 0,1 %).

Concernant les effets indésirables liés à la classe de produit, il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels, y compris d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde, secondairement à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Un faible taux d'incidence d'événements thromboemboliques artériels a été observé au cours des essais cliniques avec le faricimab chez les patients atteints de DMLA. Aucune différence notable n'a été observée entre les groupes traités par le faricimab et par l'aflibercept.

Il existe une possibilité de réponse immunitaire chez les patients traités avec faricimab. Après l'administration de faricimab jusqu'à 48 semaines, des anticorps anti-faricimab ont été détectés chez environ 10,4 % des patients atteints de DMLAn. La signification clinique des anticorps anti-faricimab sur la sécurité n'est pas claire à ce stade. L'incidence de l'inflammation intraoculaire a été de 6,7 % chez les patients ayant une positivité aux anticorps anti-faricimab et de 1,2 % chez les patients ayant une négativité aux anticorps anti-faricimab. L'incidence des effets indésirables oculaires graves était de 4,0 % chez les patients ayant une positivité aux anticorps anti-faricimab et de 1,4 % chez les patients ayant une négativité aux anticorps anti-faricimab. Les anticorps anti-faricimab n'ont pas été associés à un impact sur l'efficacité clinique ou sur la pharmacocinétique systémique (cf. RCP).

### 3.3.3 Données du PGR/ PSUR

VABYSMO (faricimab) n'est pas encore commercialisé en Europe, aucun PSUR n'est encore disponible.

Le résumé des risques du PGR de VABYSMO (faricimab) (1.3 du 21 juillet 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Endophtalmie infectieuse</li> <li>– Inflammation intraoculaire</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Evénements artériels thromboemboliques et événements hémorragiques du Système Nerveux Central</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Sécurité à long terme</li> <li>– Utilisation pendant la grossesse</li> </ul>

### 3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

La lourdeur de la prise en charge des patients atteints de DMLA et le nombre d'injections nécessaire au traitement sont des freins à la bonne observance du traitement. Malgré le passage de schémas d'administration mensuel aux nouveaux schémas d'administration permettant une prise en charge individualisée avec la possibilité de l'espacement des intervalles entre 2 injections en fonctions de l'acuité visuelle et des critères anatomiques, l'observance du traitement n'est pas optimale<sup>15</sup>.

Dans l'étude LUCERNE, le nombre moyen d'injections a été de :

- **semaine 48** :  $6,5 \pm 1,05$  dans le groupe faricimab versus  $7,5 \pm 1,16$  dans le groupe aflibercept ;
- **semaine 112** :  $10,7 \pm 2,68$  dans le groupe faricimab versus  $13,5 \pm 3,16$  dans le groupe aflibercept.

Dans l'étude TENAYA, la fréquence des injections a été de :

- **semaine 48** :  $6,3 \pm 1,11$  dans le groupe faricimab versus  $7,4 \pm 1,12$  dans le groupe aflibercept ;
- **semaine 112** :  $10,5 \pm 2,86$  dans le groupe faricimab versus  $13,8 \pm 2,72$  dans le groupe aflibercept.

En l'absence de comparaison statistique, ces données sont purement exploratoires. Par ailleurs, il convient de noter que, dans ces études, l'aflibercept a été utilisé selon un schéma fixe en traitement d'entretien alors que le RCP permet, après 3 mois de traitement, un espacement des injections en fonction des résultats visuels et anatomiques.

### 3.5 Programme d'études

#### → Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>DMLA</b>		
Etude AVONELLE-X	Etude d'extension, ouverte, multicentrique dont l'objectif est d'évaluer la tolérance de faricimab à long terme chez les patients atteints de DMLA néovasculaire.	Q2 2025

<sup>15</sup> Okada et al; Nonadherence or Nonpersistence to Intravitreal Injection Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Mixed-Methods Systematic Review, Ophthalmology 2020;1-14



## → Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine</b>		
Etude COMINO	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de faricimab chez les patients ayant un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou de l'hémirétine.	Q2 2023
Etude BALATON	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de faricimab chez les patients ayant un œdème maculaire secondaire à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne.	Q2 2023
<b>OMD</b>		
Etude ALTIMETER	Etude de phase IIb, monobras, prospective, multicentrique, ouverte, dont l'objectif est d'étudier l'humeur aqueuse et les biomarqueurs d'imagerie multimodale chez les patients naïfs de traitement atteints d'œdème maculaire diabétique traités par faricimab.	Q 2023
Etude RHONE-X	Etude d'extension, multicentrique, ouverte dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme de faricimab chez les patients ayant un OMD.	Q2 2024

## 4. Discussion

Dans l'indication de la DMLA, le faricimab, anticorps monoclonal à activité anti-VEGF et anti-angiopoïétine-2, a été comparé à l'anti-VEGF aflibercept dans deux études de phase III (LUCERNE et TENAYA) de non-infériorité, comparative versus un comparateur actif pertinent, randomisée, en double aveugle, multicentrique. Le choix de l'aflibercept comme comparateur actif est pertinent dans la mesure où l'aflibercept est le médicament le plus récemment autorisé dans cette indication et qu'aucune donnée clinique ne permet de hiérarchiser les anti-VEGF entre eux.

Les patients inclus avaient une DMLA néovasculaire rétrofovéaire, ce qui est conforme à la stratégie thérapeutique actuelle réservant les anti-VEGF à ces formes.

Dans les deux études, le faricimab, administré en injection intravitréenne selon un schéma personnalisé a démontré sa non-infériorité par rapport à l'aflibercept, en injection intravitréenne selon un schéma fixe, en termes de variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 40/44/48 (critère de jugement principal), chez des patients naïfs de traitement. L'étude ne prévoyait pas l'analyse de supériorité en cas de démonstration de la non-infériorité.

Les données à la semaines 112 indiquent une variation de l'acuité visuelle qui devient inférieure au seuil de pertinence clinique dans l'étude TENAYA (3,7 et 3,3 lettres respectivement pour le faricimab et l'aflibercept).

L'utilisation d'un critère de jugement fonctionnel basé sur l'acuité visuelle est pertinente dans la DMLA. Par ailleurs, une amélioration  $\geq 5$  lettres étant considérée cliniquement pertinente, les variations moyennes de MAVC dans chacun des groupes d'environ 5-7 lettres étaient cliniquement pertinentes, et la marge de non-infériorité de -4 lettres choisie était appropriée. Cependant, l'évaluation de l'efficacité du faricimab doit prendre en compte les points suivants :

- On peut regretter l'absence de mesure de contrôle du risque alpha pour l'analyse des critères de jugement secondaires excepté un critère, ce qui rend exploratoire l'analyse des autres critères de jugement, notamment celle des critères anatomiques contribuant à la prise de décision de retraiter et celle de la qualité de vie, critère important dans le cadre d'une maladie invalidante et cécitante.



- Les patients précédemment traités n'ont pas été inclus dans ces études, par conséquent, on ne dispose pas de données chez les patients en échec à un précédent traitement par anti-VEGF.
- La DMLA néovasculaire étant une maladie responsable d'une baisse d'acuité visuelle, la fréquence des injections est un facteur important pour l'accessibilité au traitement et pour son observance. Dans les études, le faricimab a été administré en phase d'entretien selon un schéma personnalisé permettant des intervalles entre les injections allant de 8 à 16 semaines. La fréquence des injections a été en moyenne de 2,8 et 3,3 injections de moins dans le groupe faricimab que dans le groupe aflibercept, dans les deux études après 112 semaines. Néanmoins, ces données sont exploratoires et l'aflibercept a été utilisé selon un schéma fixe en traitement d'entretien alors que le RCP permet, après 3 mois de traitement, un espacement des injections en fonction des résultats visuels et anatomiques. Par conséquent, l'impact supplémentaire de faricimab sur l'organisation des soins comparativement aux anti-VEGF n'est pas établi.

Le profil de tolérance du faricimab est similaire à celui des anti-VEGF disponibles, marqué principalement par des EI oculaires, en majorité non graves tels que des corps flottants. Toutefois, il existe un risque de survenue, bien que faible (< 1 %), d'EI graves tels qu'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, une uvéite, une hyalite, une endophtalmie, une déchirure de la rétine et le décollement rhéomatogène de la rétine. Les événements artériels thromboemboliques et événements hémorragiques du système nerveux central sont considérés comme des risques importants potentiels dans le PGR. Un faible taux d'incidence de ces événements a été observé au cours des études cliniques avec le faricimab chez les patients atteints de DMLA et a été comparable avec celui de l'aflibercept.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, VABYSMO (faricimab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié. L'impact supplémentaire de VABYSMO (faricimab) comparativement à EYLEA (aflibercept) sur la morbidité, la qualité de vie et l'organisation des soins, n'est à ce jour pas démontré.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

VABYSMO (faricimab) est un traitement de première intention dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire, chez les patients adultes.

Le choix entre les anti-VEGF dans le traitement de première intention reste à l'appréciation de l'ophtalmologue.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de VABYSMO (faricimab) **dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission** sont EYLEA (aflibercept), LUCENTIS (ranibizumab) et AVASTIN (bevacizumab).

## 5.3 Service Médical Rendu

- La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de handicap visuel en France chez les patients de plus de 50 ans. Parmi les formes sévères de la DMLA, les formes exsudatives ou néovasculaires sont responsables du plus grand nombre de baisses sévères d'acuité visuelle.
- VABYSMO 120 mg/mL (faricimab), solution injectable en seringue préremplie est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Il s'agit d'un traitement de première intention dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire, chez les patients adultes.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

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

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

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

- **important dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire, chez les patients adultes.**
- **insuffisant dans les autres cas pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.**

**La Commission donne à VABYSMO (faricimab) 120 mg/mL, solution injectable, 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 le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire, chez les patients adultes, et aux posologies de l'AMM.**
- **défavorable 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 les autres cas.**

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

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration, après un an de traitement, de la non-infériorité de VABYSMO (faricimab, selon un schéma d'administration personnalisé QW8/QW12/QW16) par rapport à EYLEA (aflibercept, selon un schéma d'administration fixe Q8W) sur le critère fonctionnel d'acuité visuelle, dans deux études de phase III, randomisées en double aveugle, chez des adultes ayant une DMLA néovasculaire rétrofovéolaire et naïfs de traitement ;
- de l'absence de comparaison du faricimab administré selon un schéma personnalisé par rapport à l'aflibercept administré selon un schéma « Treat-and-Extend » ;
- de l'absence de démonstration robuste d'un impact supplémentaire sur la qualité de vie ou le parcours de soin du patient (notamment en termes de diminution de la fréquence des injections) par rapport aux alternatives disponibles ;
- une tolérance comparable à celle de l'aflibercept ;

la Commission considère que VABYSMO (faricimab), solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport à EYLEA (aflibercept), solution injectable en seringue préremplie, chez l'adulte, dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire rétrofovéolaire.

## 5.5 Population cible

Dans l'indication proposée au remboursement, la population cible de VABYSMO (faricimab) est représentée par les patients adultes atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire rétrofovéolaire.

La prévalence de la DMLA a été estimée à 1,062%<sup>16</sup> chez les patients âgés de 50 ans ou plus, en France. On estime ainsi le nombre de personnes adultes âgées de 50 ans ou plus (données de l'INSEE 2022<sup>17</sup>) et atteints de DMLA néovasculaire à environ 290 000 patients.

On ne dispose pas de données sur la population ayant une localisation rétrofovéolaire de la DMLA.

L'étude de Korobelnik (2006)<sup>18</sup> a estimé l'incidence annuelle du nombre d'yeux atteints de DMLA traitables en France, grâce à un modèle de Markov spécifiquement développé afin de tenir compte de la mortalité, de la durée de traitement, de l'âge moyen du diagnostic et de la probabilité de l'apparition d'une DMLA dans le second œil. Les données utilisées dans le modèle sont issues d'une revue exhaustive de la littérature. Pour estimer le taux d'incidence annuelle de DMLA dans le premier œil, les résultats de l'étude Rotterdam (van Leeuwen R. et al., 2003) ont été retenus, puis standardisées sur l'âge (méthode de standardisation directe à partir des données des Nations Unies).

Les résultats ont été déterminés sur la base des hypothèses suivantes, formulées après analyse des données de la littérature, et constituant un scénario de base :

- une durée moyenne de traitement de 2 ans,
- un âge moyen de diagnostic de la maladie à 75 ans
- une incidence de la DMLA dans le second œil de 30 % dans les 5 ans après le diagnostic dans le premier œil.

<sup>16</sup> Creuzot-Garcher CP, Srour M, Baudin F, Daien V, Dot C, Nghiem-Buffet S, Girmens JF, Coulombel N, Ponthieux A, Delcourt C. Incidence and Prevalence of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in France between 2008 and 2018: The LANDSCAPE Study. *Ophthalmol Sci.* 2022 Jan 22;2(1):100114. doi: 10.1016/j.xops.2022.100114.

<sup>17</sup> Données de l'INSEE 2022. La population âgée de 50 ans ou plus est estimée à 27,3 millions en 2022. [consulté le 19/01/2022]

<sup>18</sup> Korobelnik JF et al. Estimating the yearly number of eyes with treatable neovascular aged-related macular degeneration using a direct standardization method and a Markov Model. *IOVS* 2006;47(10):4270-76

Les résultats obtenus d'après le modèle, selon le scénario de base, indiquent que le nombre d'yeux traitables pour une DMLA néovasculaire rétrofovéolaire auraient été compris en 2005, entre 37.000 et 39.000. Le modèle prévoit une augmentation de 2 % par an jusqu'en 2025.

**En 2022, le nombre d'yeux traitables pour une DMLA néovasculaire rétrofovéolaire peut donc être estimé entre 51 800 et 54 600.**

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnement

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

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

La Commission recommande le statut de médicament d'exception.