

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

aflibercept

EYLEA 40 mg/mL,

solution injectable en seringue préremplie

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

- Rétinopathie du prématuré
- Nourrisson / nouveau-né
- Secteurs : Hôpital

Synthèse de l'avis

Dans le traitement de la rétinopathie du prématuré (RDP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+) ou de la zone II (stade 2+ ou 3+), ou la rétinopathie du prématuré agressive postérieure, avis favorable au remboursement à l'hôpital uniquement dans les situations suivantes :

- dans les formes très actives de la maladie (RDP agressive postérieure),
- en cas d'atteinte étendue en zone I,
- en cas d'impossibilité d'effectuer le laser ou une anesthésie générale,

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'AMM et en ville.

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le traitement de la rétinopathie du prématuré (RDP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+) ou de la zone II (stade 2+ ou 3+), ou la rétinopathie du prématuré agressive postérieure, EYLEA (aflibercept) constitue une alternative au laser uniquement dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans les formes très actives de la maladie (RDP agressive postérieure), - en cas d'atteinte étendue en zone I, - en cas d'impossibilité d'effectuer le laser ou une anesthésie générale. <p>Le traitement des patients atteints de RDP relève d'une prise en charge à l'hôpital et la prescription d'EYLEA (aflibercept) doit être faite dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.</p>
Service médical rendu (SMR)	<p>Dans le traitement de la rétinopathie du prématuré (RDP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+) ou de la zone II (stade 2+ ou 3+), ou la rétinopathie du prématuré agressive postérieure :</p> <p>FAIBLE uniquement dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans les formes très actives de la maladie (RDP agressive postérieure), - En cas d'atteinte étendue en zone I,

	<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'impossibilité d'effectuer le laser ou une anesthésie générale. <p>INSUFFISANT dans les autres situations cliniques de l'AMM.</p> <p>INSUFFISANT pour une inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats de l'étude FIREFLEYE montrant des pourcentages de réponses (absence de rétinopathie active du prématuré et de résultats structuraux défavorables) élevés à la semaine 24 avec l'aflibercept et proches de ceux du groupe photocoagulation au laser (85,5 % vs 82,1 %), chez 121 nourrissons prématurés atteints d'une rétinopathie ; - des résultats d'extension à 2 ans d'âge chronologique dans l'étude FIREFLEYE next montrant le maintien de la réponse clinique dans les groupes aflibercept et laser ; - du besoin médical partiellement couvert par la photocoagulation au laser dont l'utilisation est parfois difficile à réaliser (au bloc opératoire, sous anesthésie générale pouvant durer plusieurs heures et par un ophtalmologiste entraîné) voire impossible (notamment chez des prématurés trop instables pour subir l'anesthésie générale ou encore en cas de mauvaise visualisation du fond d'œil) et associée à des complications à court et long terme altérant la vision (réduction du champ visuel périphérique, myopie et strabisme) ; - des avantages de l'injection d'un anti-VEGF par rapport à la photocoagulation au laser en raison d'une injection possible au lit du malade, avec une anesthésie plus courte et moins profonde, sans déplacement au bloc ou dans un centre expert ; <p>mais considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de la démonstration formelle de la non-infériorité de l'aflibercept par rapport à la photocoagulation au laser dans l'étude FIREFLEYE ; - ainsi que dans l'étude BUTERFLEYE réalisée aux Etats-Unis avec une évaluation à la semaine 52 sur le même critère de jugement principal ; - que seule l'étude dite « de synthèse des preuves » dont l'objectif était de comparer les résultats d'efficacité de l'aflibercept observés dans l'étude FIREFLEYE à ceux du groupe photocoagulation au laser en enrichissant les effectifs de ce dernier groupe avec les résultats de 2 études historiques suggère cette non-infériorité ; - les incertitudes sur le long terme concernant l'efficacité (risque de récurrence tardive) et la tolérance (conséquences du passage systémique des anti-VEGF dans une population vulnérable, notamment sur le développement psychomoteur) et l'absence de données au-delà de 2 ans ; <p>la Commission considère qu'EYLEA 40 mg/mL (aflibercept), solution injectable en seringue préremplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la rétinopathie du prématuré qui nécessite un traitement.</p>
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 240 patients.
Demande de données	Compte tenu des incertitudes sur le long terme concernant l'efficacité (risques de récurrence tardive) et la tolérance (conséquences du passage systémique des anti-VEGF dans une population vulnérable, notamment sur le développement

neurologique), la Commission souhaite être destinataire des données finales à 5 ans d'âge chronologique de l'étude d'extension FIREFLEYE next.

Recommandations particulières

Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Etude FIREFLEYE	12
3.2.2 Etude FIREFLEYE next (résultats intermédiaires)	18
3.3 Qualité de vie	19
3.4 Profil de tolérance	19
3.5 Données d'utilisation	21
3.6 Modification du parcours de soins	21
3.7 Programme d'études	21
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	23
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	23
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	24
5.3 Service Médical Rendu	24
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	26
5.6 Demande de données	27
5.7 Autres recommandations de la Commission	27

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – Juillet 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
DCI (code ATC)	aflibercept (S01LA05)
Présentations concernées	EYLEA 40 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre (CIP : 34009 267 835 0 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Bayer HealthCare (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Eylea est indiqué chez le nourrisson prématuré dans le traitement de la rétinopathie du prématuré avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+) ou de la zone II (stade 2+ ou 3+), ou la rétinopathie du prématuré agressive postérieure. »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale : 22/11/2012 (procédure centralisée) : forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Date des rectificatifs et teneur : – 26/08/2013 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). – 26/08/2014 : extension d'indication chez l'adulte dans la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). – 25/02/2015 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR). – 28/10/2015 : extension d'indication chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique, – 09/12/2022 : extension d'indication à la rétinopathie du prématuré, objet du présent dossier Plan de gestion des risques (n°32.3) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie Statut particulier – Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée d'Eylea est d'une injection intravitréenne unique par œil de 0,4 mg d'aflibercept, correspondant à 0,01 mL. Le traitement de la rétinopathie du prématuré débute avec une injection unique par œil, les deux yeux pouvant être traités le même jour. En cas de signes d'activité de la maladie, 2 injections maximum au total peuvent être administrées par œil dans un délai de 6 mois à compter de l'instauration du traitement. L'intervalle de traitement entre 2 injections dans le même œil ne doit pas être inférieur à 4 semaines. Pour le traitement des nourrissons prématurés, le dispositif d'administration pédiatrique PICLEO en association avec la seringue préremplie pour

	<p>administrer une dose unique de 0,4 mg d'affibercept (correspondant à 0,01 mL de solution injectable) doit être utilisé (voir rubrique 6.6 du RCP).</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	L'affibercept est un inhibiteur de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaires (<i>vascular endothelial factor</i> ou VEGF) qui exerce son action vis-à-vis du VEGF-A et du facteur de croissance placentaire (PIGF).
Mécanisme d'action	<p>Le VEGF-A et le PIGF appartiennent à la famille des facteurs angiogéniques de type VEGF qui agissent comme de puissants facteurs mitogènes et chimiotactiques et favorisent la perméabilité vasculaire des cellules endothéliales.</p> <p>L'activation excessive des récepteurs VEGFR-1 et le VEGFR-2, présents sur la surface des cellules endothéliales et des leucocytes par ces facteurs angiogéniques peut entraîner une néovascularisation pathologique et une perméabilité vasculaire ainsi que favoriser l'infiltration leucocytaire et l'inflammation vasculaire.</p> <p>L'affibercept agit comme un leurre soluble de récepteur, qui se lie au VEGF-A et au PIGF avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels et peut ainsi inhiber la liaison et l'activation de ces récepteurs apparentés.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en Europe, EYLEA est en cours de procédure pour une de prise en charge au Royaume-Uni, en Allemagne et en Italie ; – aux Etats-Unis, EYLEA a une AMM dans l'indication : « Retinopathy of Prematurity (ROP) », ce qui est un libellé plus large que l'AMM en Europe.
Autres indications de l'AMM	<p>EYLEA (affibercept) a également une AMM chez l'adulte dans le traitement de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) – la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) – la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) – la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 12 juillet 2023. • Date d'adoption : 19 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La vascularisation normale de la rétine est tardive. Elle commence in utéro au 4^{ème} mois de grossesse et progresse du nerf optique vers la périphérie nasale vers la 36^{ème} semaine et vers la périphérie temporale vers la 40^{ème} semaine.

Le *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), facteur pro-angiogénique, joue un rôle clé dans le développement vasculaire normal de la rétine. L'angiogenèse est guidée par le développement nerveux de la rétine. La différenciation neuronale nécessite de l'oxygène, générant une vague d'hypoxies physiologiques de la papille vers la périphérie rétinienne. En réponse à ces hypoxies, les astrocytes et les cellules de Müller expriment du VEGF permettant ainsi une croissance progressive et centrifuge des vaisseaux. Une fois formés, les vaisseaux entraînent un rétrocontrôle local de l'expression du VEGF.

La prématurité perturbe le développement normal des vaisseaux rétiniens des nouveau-nés car la rétine incomplètement vascularisée présente une zone périphérique avasculaire.

La rétinopathie du prématuré (RDP) est une anomalie du développement de la vascularisation rétinienne chez le nouveau-né prématuré. Elle concerne les nouveau-nés prématurés de petit poids de naissance pris en charge par oxygénothérapie.

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

La RDP évolue généralement en 2 phases¹ :

- La 1^{ère} phase du développement de la RDP (de la 22^{ème} à la 30^{ème} semaine post-menstruelle environ) est liée à la prise en charge par oxygénothérapie qui occasionne une hyperoxie relative de la rétine immature. Celle-ci induit la diminution de la sécrétion du VEGF et l'arrêt du développement progressif et centrifuge des vaisseaux. De plus, le VEGF étant indispensable à la survie des cellules endothéliales immatures, sa diminution entraîne une perte des vaisseaux rétiniens déjà formés.
- La 2^{ème} phase (de la 31^{ème} à la 44^{ème} semaine post-menstruelle environ) survient lorsque la rétine avasculaire devient métaboliquement active. L'hypoxie qui en résulte induit une augmentation rapide du VEGF à l'origine de la prolifération anarchique de néovaisseaux.

D'autres médiateurs, non régulés par l'oxygène, seraient impliqués dans le développement de la RDP, en particulier l'*Insulin Growth Factor* (IGF-1). Ce facteur de croissance provient principalement du placenta et entraîne l'activation de la sécrétion du VEGF. La diminution de sa concentration à la naissance aurait un rôle dans la première phase de développement de la RDP.

Les facteurs de risque néonataux sont principalement l'âge gestationnel inférieur à 30 semaines d'aménorrhée (SA) et le poids de naissance inférieur à 1250 g. A ceux-ci s'ajoutent l'hémorragie intraventriculaire, les pathologies respiratoires nécessitant une ventilation assistée ou une oxygénothérapie prolongée et les troubles hémodynamiques nécessitant le recours à des traitements vasoactifs.^{2, 3, 4}

Il existe également des facteurs de risque anténatals incluant l'anémie maternelle, le diabète gestationnel, le retard de croissance intra-utérin, la chorioamniotite, la gémellarité et la rupture prolongée des membranes.⁵

La classification internationale des RDP modifiée en 2005⁶, définit les RDP selon la localisation antéro-postérieure de l'atteinte (zones), leur étendue en quadrants horaires (Figure 1) et l'aspect de la jonction entre la rétine saine et la rétine avasculaire (stades). Elle définit également les stades « pré-plus » et « plus » caractérisés par une dilatation et une tortuosité vasculaire plus ou moins marquées.

¹ Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. Lancet. 2013.

² Beby F et al. Retinopathy of prematurity. Results of fundus examination performed in 94 preterm infants. J Fr Ophtalmol. 2004.

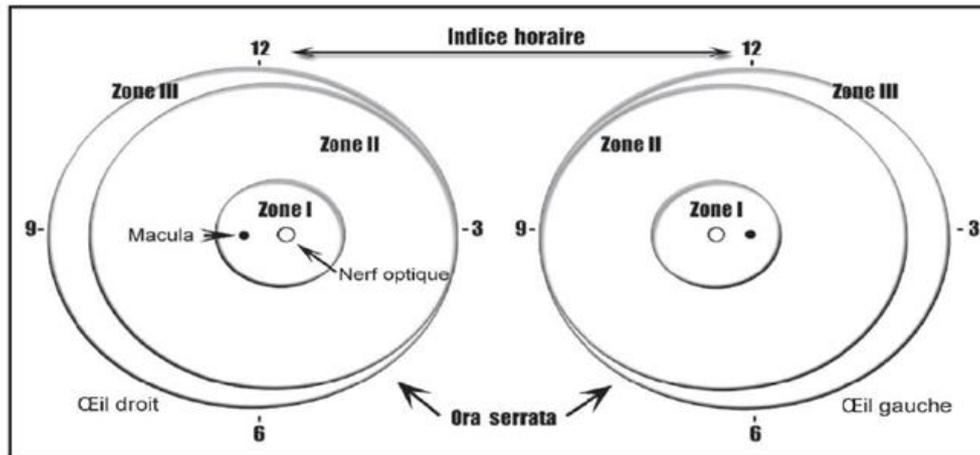
³ Fierson WM et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2013.

⁴ Darlow BA et al ; Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. Pediatrics. 2005.

⁵ S. Milazzo et al. "Rétinopathie des prématurés" chapitre 16, Ophtalmologie pédiatrique : Rapport SFO 2017, Elsevier Health Sciences. 2017.

⁶ International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005.

Figure 1 : Schéma de la rétine de l'œil droit et de l'œil gauche démontrant les bordures des zones et les indices horaires utilisés pour décrire le foyer et l'étendue de la RDP.



Les stades de la RDP sont définis dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Description des stades de la rétinopathie du prématuré

	Description et stades de la rétinopathie du prématuré
Stade 1	Ligne de démarcation signalant la limite entre la rétine avascularisée et la rétine vascularisée
Stade 2	Bourrelet se formant dans la région de la ligne de démarcation
Stade 3	Prolifération fibrovasculaire ou néovascularisation extra-rétinienne s'étendant jusqu'au vitré
Stade 4	Décollement partiel de la rétine
Stade 5	Décollement total de la rétine
Maladie plus	Majoration de la dilatation et de la tortuosité des vaisseaux rétiniens postérieurs sur au moins deux quadrants de la rétine
Maladie pré-plus	Majoration de la dilatation et de la tortuosité vasculaires, mais insuffisante pour poser un diagnostic de maladie plus
RDP de type 1	Zone I – RDP, quel que soit le stade, avec maladie plus et RDP de stade 3 sans maladie plus Zone II – RDP de stade 2 ou 3 avec maladie plus
RDP de type 2	Zone I – RDP de stade 1 ou 2 sans maladie plus Zone II – RDP de stade 3 sans maladie plus

La prévention repose sur la lutte contre la prématurité et sur l'utilisation raisonnée de l'oxygène dans la période post-natale.

La RDP évoluerait spontanément vers la régression dans 85 % des cas, toutes formes confondues.⁷,⁸ Cependant, certains désordres de la néovascularisation nécessitent d'être traités (voir ci-dessous). Il convient de les prendre en charge avant qu'ils n'entraînent des complications. En effet, en l'absence de traitement, les formes actives peuvent progresser vers des formes cicatricielles sévères et/des décollements de rétine responsables de cécité.

Par ailleurs, certaines atteintes ophtalmologiques, telles que des réductions de la sensibilité aux contrastes, des altérations du champ visuel ou de la vision des couleurs, des strabismes et des troubles de la réfraction dont des myopies et anisométries, sont plus fréquemment rencontrées chez les enfants ayant eu une RDP.

⁷ Barjol A et al. Recommandations françaises pour le dépistage de la rétinopathie des prématurés.

⁸ Ju RH et al. Spontaneous regression of retinopathy of prematurity: incidence and predictive factors. Int J Ophthalmol. 2013.

Le suivi régulier des nouveau-nés à risque permet d'identifier les RDP nécessitant une prise en charge.

Doivent être traités les prématurés ayant une RDP de type 1³ :

- En zone 1, quel que soit le stade s'il existe une forme « plus »
- En zone 1 au stade 3 sans forme « plus »
- En zone 2 aux stades 2 et 3 s'il existe une forme « plus ».

Les rétinopathies du prématuré agressives postérieures (*Aggressive Posterior Retinopathy Of Prematurity, AP-ROP*) constituent des formes sévères à identifier et traiter en urgence afin d'éviter leur progression jusqu'au stade 5 (stade de décollement total de la rétine).

Les RDP de type 2 correspondent à des changements importants mais qui n'ont pas besoin d'être traités, ils doivent faire l'objet d'une surveillance plus attentive.

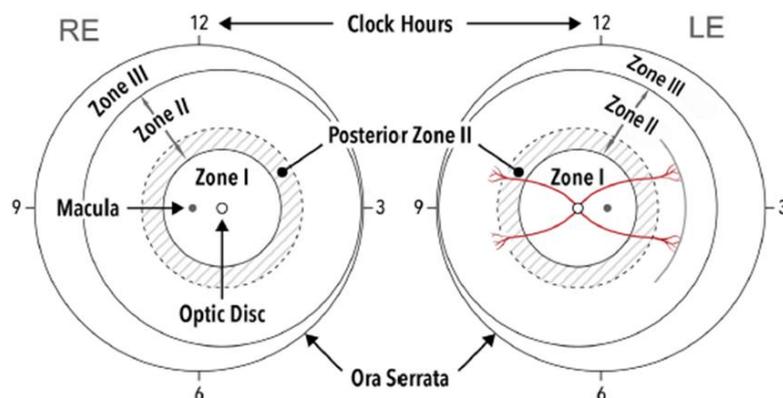
Cette classification a été mise à jour en 2021⁹, dont les principales évolutions sont :

- La définition d'une zone II postérieure au sein de la zone II qui correspond à 2 diamètres papillaires en avant de la zone I (Figure 2),
- Un nouveau terme est celui de « notch » : il s'agit d'une atteinte en doigt de gant sur 1 ou 2 diamètres papillaires dans la zone la plus sévère,
- Le stade pré-plus et le stade plus deviennent le continuum d'une même maladie.
- Le terme RDP agressive postérieure disparaît pour laisser place à la RDP agressive. Celle-ci est le développement rapide d'une vascularisation pathologique et d'une maladie plus, sans que l'on observe une progression à travers les stades typiques.
- La régression fait état d'une diminution de l'activité vasculaire et d'une revascularisation. Elle peut être complète ou incomplète. A contrario, la réactivation est le fruit soit d'une nouvelle ligne de démarcation, soit d'un épaissement du bourrelet ou d'une augmentation de l'activité vasculaire après traitement.

Pour finir, des sous-catégories de stade 4 et 5 ont été définies :

- Le stade 4A : décollement partiel de la rétine, épargnant la fovéa,
- Le stade 4B : décollement partiel de la rétine, atteignant la fovéa,
- Le stade 5A : décollement total de la rétine dans lequel la papille optique est visible,
- Le stade 5B : décollement total de la rétine dans lequel la papille optique n'est pas visible,
- Le stade 5C, qui correspond à un stade 5B s'accompagnant de modifications du segment antérieur.

Figure 2 : Illustration du foyer et de l'étendue de la RDP selon la nouvelle classification mise à jour en 2021



⁹ Chiang MF et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. Ophthalmology. 2021.

Épidémiologie

En France, l'étude EPIPAGE-1⁵ a étudié le devenir des nouveau-nés prématurés avant 33 semaines d'aménorrhée (SA) ou de poids de naissance inférieur à 1 500 g en 1997. Sur les 2 099 prématurés ayant bénéficié d'un examen ophtalmoscopique, 242 avaient une RDP, soit une incidence de 11,5 %. Parmi ces 11,5 %, 9 % étaient de stade 1 ou 2 et 2 % étaient des formes sévères dont seulement trois étaient de stade 4 ; aucun stade 5 n'a été rapporté.

Dans une étude plus récente, réévaluant le protocole de diagnostic de la rétinopathie du prématuré en France, et qui a inclus 2246 nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA, une RDP a été diagnostiquée chez 30,4% d'entre eux⁷.

2.2 Prise en charge actuelle

Malgré l'absence de recommandations internationales, la prise en charge de référence de la RDP est la photocoagulation au laser.

Cette technique a pour objectif de stopper la prolifération des néovaisseaux afin d'éviter les complications visuelles. Elle consiste à détruire de manière irréversible des cellules rétinienne produisant du VEGF dans la rétine périphérique avasculaire.

Elle expose à des complications à court terme, comme des brûlures de l'iris ou de la cornée, des hémorragies du segment antérieur et une élévation de la pression intraoculaire, ainsi qu'à des complications à long terme, dont la réduction du champ visuel périphérique, la myopie et le strabisme.¹⁰

Cette intervention doit être pratiquée par un ophtalmologue et nécessite un équipement adapté ainsi qu'un anesthésiste spécialisé dans la prise en charge de patients prématurés. L'anesthésie peut durer plusieurs heures, et augmente ainsi le risque d'arrêt cardio-respiratoire chez des patients particulièrement fragiles.¹¹

L'amélioration des connaissances du rôle du VEGF dans la physiopathologie de la RDP a conduit à l'utilisation des traitements anti-VEGF. Ceux-ci présentent l'avantage de ne pas détruire la rétine périphérique. De plus, l'IVT nécessite une anesthésie générale peu profonde d'une trentaine de minutes voire une simple anesthésie locale^{10, 12}. Toutefois, leur place dans la stratégie thérapeutique est controversée en raison du manque d'études de haut niveau de preuve [très peu d'essais randomisés bien conduits (tous anti-VEGF confondus), essais en ouvert, effectifs souvent faibles, absence de standardisation des protocoles de traitement, de suivi et d'évaluation limitant les possibilités de méta-analyse ; variations importantes des populations étudiées (et du niveau des soins néonataux)]. Il y a également peu de données d'efficacité sur le pronostic visuel et la tolérance à long terme en comparaison du laser.

La Société Française d'Ophtalmologie a recommandé en 2015⁷ de réserver l'utilisation des anti-VEGF au cas par cas, aux formes postérieures agressives (AP-RDP), certains stades plus et certains stades 3 en zone I quand la zone avasculaire est grande, afin de différer le laser qui, effectué précocement, exposerait à une réduction importante du champ visuel.

En France :

¹⁰ Chan-Ling T et al. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. Prog Retin Eye Res. 2018.

¹¹ Mercier C et al. Risques et bénéfices de l'anesthésie chez l'enfant. In : Conférence d'actualisation du 43e Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Elsevier Ed. 2001.

¹² Klufas MA et al. Intravitreal anti-VEGF therapy as a treatment for retinopathy of prematurity: what we know after 7 years. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2015.

- le bevacizumab (AVASTIN) est utilisé par certains ophtalmologues dans le traitement de la RDP, toutefois, cette spécialité n'a pas d'AMM dans cette indication, sa formulation n'est pas adaptée à une injection intravitréenne et la dose optimale chez le prématuré n'a pas été établie.
- Le ranibizumab (LUCENTIS) n'est pas pris en charge en France dans cette indication suite à l'avis défavorable de la Commission de la transparence.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

AVASTIN (bevacizumab), bien qu'actuellement utilisé en pratique, ne peut être considéré comme comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où cette spécialité n'a pas d'AMM dans le traitement de la RDP, sa formulation n'est pas adaptée à une utilisation en ophtalmologie et aucune validation de dose adaptée au prématuré n'a été faite.

LUCENTIS (ranibizumab) dispose d'une AMM pour le traitement de la rétinopathie du prématuré avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+), zone II (stade 3+) ou la AP-RDP (forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré). La Commission ayant rendu un avis défavorable au remboursement dans cette indication, cette spécialité n'est pas prise en charge et ne peut donc pas être retenue comme comparateur cliniquement pertinent.

Il n'existe donc pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent d'EYLEA (aflibercept) dans le périmètre de l'évaluation.

→ Traitements non-médicamenteux

La photocoagulation au laser est actuellement le traitement de référence et représente aujourd'hui le seul comparateur cliniquement pertinent d'EYLEA (aflibercept) dans le périmètre de l'évaluation.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est partiellement couvert par la photocoagulation au laser dont l'utilisation est associée à des complications à court et long terme altérant la vision (réduction du champ visuel périphérique, myopie et strabisme). Il persiste donc un besoin médical à disposer de thérapeutiques efficaces et tolérées ayant une indication validée dans le traitement de la rétinopathie du prématuré.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'EYLEA (aflibercept) dans cette extension d'indication repose sur 2 études cliniques :

- **L'étude FIREFLEYE (étude 20090, NCT04004208)** : étude de phase III, de non-infériorité, comparative versus la photocoagulation au laser, randomisée, ouverte, multicentrique (incluant des centres européens), dont l'objectif principal était d'évaluer la non-infériorité de l'aflibercept sur le pourcentage de patients sans rétinopathie active du prématuré et sans résultats structuraux défavorables à 24 semaines chez des nourrissons prématurés atteints d'une rétinopathie. Cette étude s'inscrivait dans la cadre d'un plan d'investigation pédiatrique et présente la particularité d'avoir fait l'objet d'une analyse bayésienne avec distributions a priori non informatives.

- **L'étude FIREFLEYE next (étude 20275, NCT04015180)** : étude d'extension à long terme dont l'objectif est de poursuivre le suivi des patients ayant participé à l'étude FIREFLEYE jusqu'à leur 5^{ème} anniversaire afin d'étudier à plus long terme leur fonction visuelle et leur développement. Cette étude est encore en cours mais les résultats intermédiaires, correspondant à un suivi jusqu'au 2^{ème} anniversaire des enfants, ont été fournis et seront décrits dans cet avis.

Les résultats d'une étude dite « de synthèse des preuves » dont l'objectif était de comparer les résultats d'efficacité de l'aflibercept observés dans l'étude FIREFLEYE à ceux du groupe photocoagulation au laser en enrichissant les effectifs de ce dernier groupe avec les résultats de 2 études historiques (BEAT-ROP ayant comparé le bevacizumab au laser et RAINBOW ayant comparé le ranibizumab au laser) ont également été fournis. Cette étude n'a pas été retenue en raison des différents biais liés à la méthode utilisée et du caractère secondaire de ses résultats par rapport à ceux de l'étude FIREFLEYE.

A noter que deux autres études similaires aux études FIREFLEYE ont également été menées aux Etats-Unis : études BUTTERFLEYE et BUTTERFLEYE next. Les résultats de ces deux études conduites par un promoteur différent n'ont pas été fournies ni publiées et n'ont servi qu'à obtenir l'AMM aux Etats-Unis (pas en Europe). Néanmoins, le rapport d'évaluation de la FDA montre des résultats similaires à ceux des études FIREFLEYE.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude FIREFLEYE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III de non-infériorité, comparative versus la photocoagulation au laser, randomisée, ouverte, multicentrique (64 centres dans 27 pays), dont l'objectif est de démontrer la non-infériorité de l'aflibercept par rapport à la photocoagulation au laser en termes de pourcentage de patients sans rétinopathie active du prématuré et sans résultats structurels défavorables à 24 semaines chez 121 nourrissons prématurés atteints d'une rétinopathie.

L'étude comprenait une ou plusieurs visites de sélection/inclusion (qui pouvaient avoir lieu le même jour ou à 10 jours d'intervalle), une période de traitement de 23 semaines (comprenant de potentiels retraitements et un traitement de secours) et une visite finale à la semaine 24 (jusqu'à la semaine 27 pour les patients traités après la semaine 21). La durée d'étude prévue au protocole était donc d'au moins 24 semaines.

Population de l'étude

Les patients inclus étaient des nourrissons prématurés (âge gestationnel \leq 32 semaines à la naissance ou poids à la naissance \leq 1 500 g), atteints de rétinopathie non préalablement traitée avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+) ou de la zone II (stade 2+ ou 3+), ou de rétinopathie du prématuré agressive postérieure.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1 [aflibercept : laser]) pour recevoir :

- **Groupe aflibercept :**
 - Une injection intravitréenne d'une dose de 0,4 mg (0,01 mL) dans l'œil atteint (ou dans chacun des 2 yeux).

- Jusqu'à 2 injections supplémentaires par œil étaient autorisées, sous réserve de remplir les deux conditions suivantes :
 - Présence d'une RDP nécessitant un traitement ;
 - Un délai d'au moins 28 jours depuis la précédente administration.
- Un traitement de secours par photocoagulation au laser était autorisé sous réserve de remplir au moins 1 des conditions suivantes :
 - Aggravation de la RDP (par rapport à l'évaluation réalisée avant la dernière administration d'affibercept) pendant les 27 jours suivant cette dernière administration d'affibercept ;
 - RDP nécessitant un traitement après les 3 injections d'affibercept, en respectant un délai d'au moins 28 jours après la dernière injection d'affibercept.
- **Groupe photocoagulation au laser :**
 - Photocoagulation au laser dans l'œil atteint (ou dans chacun des 2 yeux). A noter qu'en cas de réalisation de plusieurs sessions pendant la 1^{ère} semaine, elles étaient comptabilisées comme un seul traitement.
 - Des retraitements par photocoagulation au laser étaient autorisés, sous réserve de remplir les deux conditions suivantes :
 - Présence d'une rétinopathie du prématuré nécessitant un traitement ;
 - Au fond d'œil, traitement par laser incomplet selon le jugement de l'investigateur.
 - Un traitement de secours par affibercept à la dose de 0,4 mg (0,01 mL) était autorisé si le traitement par laser était jugé complet par l'investigateur et sous réserve de remplir au moins 1 des conditions suivantes :
 - Aggravation de la RDP par rapport à l'examen réalisé avant le traitement par laser ;
 - Persistance de la RDP nécessitant un traitement 28 jours ou plus après le traitement par laser.

Chez les patients débutant un traitement par affibercept, le schéma d'administration était identique à celui du groupe affibercept décrit ci-dessus.

La randomisation a été stratifiée selon la zone géographique (Japon / autres pays) et selon la zone affectée par la RDP de l'œil le plus atteint (zone I / zone II / RDP agressive postérieure).

Pour les deux groupes :

- Un œil ou les deux yeux pouvaient être traités par le traitement de l'étude. Chez les patients chez lesquels un seul œil avait été traité initialement, en cas d'apparition d'une RDP dans le second œil, celui-ci devait être traité par le même traitement que celui pour lequel le 1^{er} œil avait été randomisé.
- Une photographie couleur du fond d'œil prise par une caméra de fond d'œil à grand champ devait être prise avant toute administration du traitement (photographie prise le jour du traitement ou dans les deux jours précédant). Cet examen était répété aux semaines 1, 4, 12 et 24 de l'étude. En cas de retraitement ou de traitement de secours, des clichés supplémentaires devaient être réalisés avant tout nouveau traitement, ainsi que 1 et 4 semaines après ce nouveau traitement. Toutes les images devaient être transmises à un comité de lecture centralisé dès que possible pour confirmation du stade de la rétinopathie (ou sa résolution pendant l'étude). Compte-tenu de l'urgence du traitement de la RDP, le traitement pouvait être administré sans attendre la relecture du comité centralisé dans les situations dans lesquelles l'investigateur estimait qu'un report du traitement serait préjudiciable.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été **le pourcentage de patients présentant une absence de rétinopathie active du prématuré et de résultats structurels défavorables à la semaine 24**.

Une rétinopathie active du prématuré était définie par une RDP nécessitant un traitement (conformément aux critères d'inclusion).

Un résultat structurel défavorable était défini par :

- un décollement rétinien,
- une ectopie maculaire temporale
- un pli maculaire,
- une opacité rétrocristallinienne.

Les critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha ont été :

- le recours à une deuxième modalité de traitement,
- la récurrence de la rétinopathie du prématuré définie par le recours à un retraitement ou à un traitement de secours (aflibercept ou laser) chez un patient dont la réponse à la question sur la présence d'une RDP active nécessitant un traitement était antérieurement négative,
- le nombre d'injections d'aflibercept et nombre de traitements par photocoagulation au laser,
- la variation du score d'activité de la rétinopathie du prématuré.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne seront pas détaillés.

Méthode d'analyse des résultats

L'analyse principale a été menée sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm) définie par les patients ayant reçu au moins un traitement de l'étude et disposant d'une évaluation de l'efficacité initiale et d'au moins une évaluation ultérieure et avec une évaluation par l'investigateur.

Les données ont été analysées à l'aide d'un modèle statistique bayésien avec distributions a priori non informatives et un critère de succès de l'étude prédéfini par : « [probabilité de réponse dans le groupe aflibercept] > [probabilité de réponse dans le groupe photocoagulation au laser moins 5 %] avec une probabilité d'au moins 95 % ».

Un seul œil ou les deux yeux d'un patient étaient inclus dans l'analyse du critère de jugement principal, sous réserve qu'ils aient été traités et remplissaient les critères de sélection.

Dans le cas des patients débutant le traitement dans un seul œil et développant ultérieurement une RDP du second œil nécessitant un traitement, les résultats du second œil ont été pris en compte pour l'analyse de l'efficacité, sous réserve que le second œil soit traité au plus tard pendant la visite 9 (soit environ 8 semaines après le début du traitement de l'étude).

Les patients dont les deux yeux ont été traités et pris en compte dans l'analyse étaient considérés comme répondeurs si les deux yeux étaient sans RDP active et sans résultats structurels défavorables.

Les patients nécessitant un traitement de secours étaient considérés comme des échecs.

Il était prévu de fournir l'intervalle de crédibilité à 90 % de la probabilité de réponse.

En cas d'obtention du critère de succès de l'étude, il était prévu de tester la supériorité de l'aflibercept en comparant la borne inférieure de l'intervalle de crédibilité à 95 % (unilatéral) avec la valeur nulle.

Effectifs de l'étude et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 118 patients a été randomisé selon un ratio d'allocation 2 :1 [afibercept : laser], avec 75 patients dans le groupe afibercept et 43 dans le groupe photocoagulation au laser.

Parmi les 118 patients randomisés, 5 patients du groupe photocoagulation au laser ont été exclus avant de recevoir le traitement, dans tous les cas en raison d'un refus du traitement par photocoagulation au laser par les parents (n = 4) ou l'investigateur (n = 1). Ces 5 patients ont été exclus de la population principale d'analyse ITTm (n = 113, 75 dans le groupe afibercept et 38 dans le groupe photocoagulation au laser) définie par les patients ayant reçu au moins un traitement de l'étude et disposant d'une évaluation de l'efficacité initiale et d'au moins une évaluation ultérieure.

Parmi les 75 patients du groupe afibercept ayant débuté le traitement, 7 (9,3 %) ont arrêté prématurément l'étude/le traitement, en raison d'un événement indésirable (n = 1), d'un décès (n = 3), d'une décision des parents (n = 1) ou de l'investigateur (n = 1) et pour une autre raison (n = 1).

Parmi les 38 patients du groupe photocoagulation au laser ayant débuté le traitement, 2 (5,3 %) ont arrêté prématurément le traitement/étude, en raison d'un événement indésirable (n = 1) et d'une décision des parents (n = 1).

Les principales caractéristiques à l'inclusion des patients de la population ITTm ont été comparables entre les 2 groupes.

Un peu plus de la moitié des patients étaient de sexe masculin (53,1% dont 54,7% dans le groupe afibercept et 50,0% dans le groupe photocoagulation au laser). L'âge gestationnel moyen à la naissance était d'environ 26 semaines et l'âge chronologique moyen au début du traitement d'environ 10 semaines dans les deux groupes. A la naissance les patients du groupe afibercept pesaient en moyenne 881 g et ceux du groupe photocoagulation au laser 825 g et le poids moyen au début du traitement était respectivement de 2 028 g et 1 842 g.

Les caractéristiques de la rétinopathie du prématuré dans la population ITTm à l'inclusion sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques de la rétinopathie du prématuré dans la population ITTm à l'inclusion

	Afibercept (N = 75)	Laser (N = 38)
Zone I	15 (20,0)	7 (18,4)
Stade 1 +	1 (1,3)	0
Stade 2 +	2 (2,7)	2 (5,3)
Stade 3	3 (4,0)	1 (2,6)
Stade 3 +	9 (12,0)	4 (10,5)
Zone II	46 (61,3)	26 (68,4)
Stade 2	0	1 (2,6)
Stade 2 +	7 (9,3)	5 (13,2)
Stade 3 +	39 (52,0)	20 (52,6)
RDP agressive postérieure	14 (18,7)	5 (13,2)
Zone I	12 (16,0)	4 (10,5)
Zone II	2 (2,7)	1 (2,6)

Note : Si les deux yeux remplissaient les critères de sélection, l'œil le plus sévèrement atteint était pris en compte pour la stratification

Traitements par aflibercept et photocoagulation au laser

Chez les 75 patients du groupe aflibercept :

- 146 yeux ont été traités (71 patients : 2 yeux, 4 patients : 1 œil) et ont reçu 172 injections. Toutes les injections ont été d'une dose de 0,4 mg, à l'exception d'un œil traité par erreur à une dose supérieure.
- 16 (21,3 %) patients ont reçu une 2^{ème} injection d'aflibercept dans au moins 1 œil.
- Aucun patient n'a reçu plus de 2 injections par œil.
- 81 séances d'injection ont été réalisées dont 33 (44,0 %) sous anesthésie générale, 24 (32,0 %) sous sédation et 24 (32,0 %) sous anesthésie locale.

Chez les 38 patients du groupe photocoagulation au laser :

- 72 yeux ont été traités (34 patients : 2 yeux, 4 patients : 1 œil) et ont reçu 89 traitements
- 4 (10,5 %) ont reçu un nouveau traitement par laser dans au moins 1 œil.
- 43 séances de traitement ont été réalisées dont 25 (65,8 %) sous anesthésie générale, 10 (26,3 %) sous sédation et 8 (21,1 %) sous anesthésie locale.

Traitements de secours

Parmi les 75 patients du groupe aflibercept, 5 (6,7 %) patients (7 yeux soit 4,8 % des yeux traités) ont reçu 1 seul traitement de secours par photocoagulation au laser.

Chez les 38 patients du groupe photocoagulation au laser, 4 (10,5 %) patients (8 yeux soit 11,1 % des yeux traités) ont reçu 9 injections d'aflibercept en traitement de secours.

Résultats sur le critère de jugement principal

- **Analyse principale dans la population ITTm et évaluation par l'investigateur**

La probabilité estimée de réponse (absence de rétinopathie active du prématuré et de résultats structuraux défavorables à la semaine 24) a été de :

- 85,5 % dans le groupe aflibercept (médiane de la distribution a posteriori) avec un intervalle de crédibilité à 90 % (ICr90%) de [0,780 ; 0,913] ;
- 82,1 % dans le groupe laser (médiane de la distribution a posteriori) avec un intervalle de crédibilité à 90 % (ICr90%) de [0,705 ; 0,908] ;

soit une différence intergroupe de 3,4 % avec un intervalle de crédibilité à 90 % (ICr90%) de [-0,080 ; 0,162].

Puisque la borne inférieure de l'intervalle de crédibilité à 90 % de la différence intergroupe est < - 5 % (intervalle de crédibilité à 90 % de la différence intergroupe inclue - 5 %), le critère de réussite prédéfini de l'étude n'a pas été rempli et la non-infériorité de l'aflibercept par rapport à la photocoagulation au laser n'a pas été établie.

- **Autres analyses**

Les résultats obtenus dans les autres analyses réalisées (analyses *post-hoc*, analyses sur d'autres populations d'analyse¹³, analyses de sensibilité notamment avec une évaluation centralisée) ont été similaires à ceux de l'analyse principale et ne permettaient pas de mettre en évidence une non-infériorité statistiquement significative.

¹³ Notamment chez les patients chez lesquels la conformité au critère d'inclusion des caractéristiques de la rétinopathie du prématuré a été confirmée par la relecture centralisée, ayant complété le traitement initial et disposant d'une évaluation de l'efficacité initiale et d'au moins une évaluation ultérieure validée par la relecture centralisée.

Autres résultats (descriptif)

– Composantes du critère de jugement principal à la semaine 24 (résultats par œil traité)

Parmi les 146 yeux traités du groupe aflibercept et les 72 yeux du groupe laser, après 24 semaines, respectivement 9 (6,2 %) et 2 (2,8 %) yeux avaient une RDP active et respectivement 10 (6,8 %) et 4 (5,6 %) des résultats structurels défavorables. Il s'agissait le plus souvent d'un décollement de la rétine.

Tableau 3 : Composantes du critère de jugement principal (résultats par œil traité) dans la population ITTm à la semaine 24

Nombre d'yeux traités (%)	Aflibercept N = 146 yeux traités chez les 75 patients	Laser N = 72 yeux traités chez les 38 patients
Nombre d'yeux traités	146	72
Remplissant le critère de succès	126 (86,3)	61 (84,7)
Yeux non complètement évaluables	4 (2,7)	0
RDP active	9 (6,2)	2 (2,8)
Résultats structurels défavorables	10 (6,8)	4 (5,6)
Décollement rétinien	8 (5,5)	2 (2,8)
Ectopie maculaire temporale	3 (2,1)	2 (2,8)
Pli maculaire	1 (0,7)	0
Opacité rétrocrystallinienne	2 (1,4)	0
Traitement de secours	7 (4,8)	8 (11,1)

– Récidive de la rétinopathie du prématuré à la semaine 24 (résultats par patient et par œil traité)

Sur les 75 patients du groupe aflibercept, 71 (94,7 %) avaient deux yeux éligibles pour l'analyse et 4 (5,3 %) avaient un œil éligible :

- Douze (16,0 %) patients ont présenté une récurrence dans les deux yeux après un traitement bilatéral par aflibercept
- Huit (10,7 %) patients ont présenté une récurrence dans un œil après un traitement bilatéral.
- Aucun patient n'a présenté de récurrence dans son seul œil après un traitement unilatéral.

Sur les 38 patients du groupe photocoagulation au laser, 34 (89,5 %) avaient deux yeux éligibles pour l'analyse et 4 (10,5 %) avaient un œil éligible :

- Deux (5,3 %) patients ont présenté une récurrence dans les deux yeux après un traitement bilatéral au laser,
- Deux sujets (5,3 %) ont présenté une récurrence dans un œil après un traitement bilatéral.
- Aucun patient n'a présenté de récurrence dans son seul œil après un traitement unilatéral.

Une récurrence de la RDP a été observée dans 32 des 146 yeux (21,9 %) du groupe aflibercept et 6 des 72 yeux (8,3 %) du groupe laser.

3.2.2 Etude FIREFLEYE next (résultats intermédiaires)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension à long terme dont l'objectif est de poursuivre le suivi des patients ayant participé à l'étude FIREFLEYE jusqu'à leur 5^{ème} anniversaire afin d'étudier à plus long terme leur fonction visuelle et leur développement.

Cette étude étant encore en cours, les données présentées dans cet avis correspondent à des résultats intermédiaires, avec un suivi jusqu'au 2^{ème} anniversaire des enfants.

Population de l'étude

Les patients inclus étaient ceux traités dans l'étude FIREFLEYE, âgés de moins de 13 mois et ne présentant pas de caractéristiques susceptibles d'empêcher leur participation à l'étude ou la réalisation des procédures de l'étude.

Critères de jugement

L'ensemble des résultats de cette étude sont uniquement à **visée descriptive**.

Les critères d'efficacité recueillis ont été :

- Les résultats structurels défavorables
- L'absence de rétinopathie du prématuré active et de résultats structurels défavorables ((non considéré en tant que critère composite)
- La récurrence de la RDP
- La nécessité d'un traitement de la rétinopathie du prématuré
- La nécessité d'un traitement ophtalmologique (traitement de la rétinopathie inclus)
- Le score d'activité de la rétinopathie du prématuré selon la Classification internationale de la rétinopathie du prématuré
- La vascularisation complète (ophtalmoscopie indirecte)
- La fonction visuelle et de la réfraction

Effectifs de l'étude et caractéristiques des patients à l'inclusion

Cette analyse intermédiaire a porté sur 100 patients inclus à la date du 12 septembre 2022 (dont 66 provenaient du groupe aflibercept et 34 du groupe photocoagulation au laser de l'étude FIREFLEYE). Deux patients du groupe aflibercept et 1 patient du groupe laser dans l'étude 20090 ont quitté l'étude d'extension avant leur 2^{ème} anniversaire en raison de décisions des parents et d'un déménagement.

S'agissant des patients ayant participé à l'étude FIREFLEYE, les principales caractéristiques des patients ne seront pas détaillées mais étaient globalement comparables entre les 2 groupes de patients.

A l'inclusion dans l'étude FIREFLEYE next, les patients étaient âgés en moyenne de 9,0 mois dans le groupe aflibercept et 9,1 mois dans le groupe laser et pesaient en moyenne 6,68 kg dans le groupe aflibercept et de 6,35 kg dans le groupe laser.

Résultats d'efficacité chez les patients inclus dans l'étude FIREFLEYE next (n = 100), depuis le début de l'étude FIREFLEYE jusqu'à leur 2^{ème} anniversaire

Les principaux résultats sont synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Synthèse des résultats d'efficacité chez les patients inclus dans l'étude FIREFLEYE next et ayant réalisé la visite de suivi à leur 1^{er} anniversaire

Résultats	Patients du groupe aflibercept dans l'étude FIREFLEYE N = 66 (128 yeux)	Patients du groupe photocoagulation au laser dans l'étude FIREFLEYE N = 34 (64 yeux)
Résultats structuraux défavorables	– Sept (5,5 %) yeux de 4 (6,1 %) patients ont eu des résultats structurels défavorables jusqu'à leur 2 ^{ème} anniversaire	– Trois (3,7 %) yeux de 2 (5,9 %) patients ont eu des résultats structurels défavorables jusqu'à leur 2 ^{ème} anniversaire
Absence de rétinopathie du prématuré active	– 55 (83,3 %) patients n'avaient pas de RDP à l'inclusion dans l'étude d'extension – 59 (89,4 %) patients n'avaient pas de RDP à leur 1 ^{er} anniversaire – 61 (96,8 %) patients n'avaient pas de RDP à leur 2 ^{ème} anniversaire	– 29 (85,3 %) patients n'avaient pas de RDP à l'inclusion dans l'étude d'extension – 31 (91,2 %) patients n'avaient pas de RDP à leur 1 ^{er} anniversaire – 30 (93,8 %) patients n'avaient pas de RDP à leur 2 ^{ème} anniversaire
Récidive de la RDP	– 11 (16,7 %) patients ont connu une récurrence jusqu'à leur 1 ^{er} anniversaire – Aucun patient n'a connu de récurrence après leur 1 ^{er} anniversaire.	– 1 (2,9 %) patients ont connu une récurrence jusqu'à leur 1 ^{er} anniversaire
Traitement de la rétinopathie du prématuré	– 3 (4,5 %) patients ont reçu un traitement pour la RDP au cours de l'étude d'extension	– Aucun patient n'a nécessité de traitement pour la RDP au cours de l'étude d'extension
Traitement ophtalmologique	– 8 (12,1 %) patients ont reçu un traitement ophtalmologique (quel qu'il soit) au cours de l'étude d'extension	– 1 (2,9 %) patient a reçu un traitement ophtalmologique (quel qu'il soit) au cours de l'étude d'extension
Vascularisation complète (ophtalmoscopie indirecte)	– 51 (50%) yeux avec une vascularisation complète à l'inclusion dans l'étude d'extension – 91 (71,1%) yeux avec une vascularisation complète à leur 1 ^{er} anniversaire – 97 (80,2 %) yeux avec une vascularisation complète à leur 2 ^{ème} anniversaire	– 18 (36,7%) yeux à l'inclusion dans l'étude d'extension – 33 (51,6%) yeux avec une vascularisation complète à leur 1 ^{er} anniversaire – 35 (57,4 %) yeux avec une vascularisation complète à leur 2 ^{ème} anniversaire
Fonction visuelle	– 125/128 (97,7 %) yeux avec une rétine normale, attachée à la périphérie à leur 1 ^{ère} anniversaire – 119/122 (97,5%) yeux avec une rétine normale, attachée à la périphérie à leur 2 ^{ème} anniversaire	– 63/64 (98,4 %) yeux avec une rétine normale, attachée à la périphérie à leur 1 ^{ère} anniversaire – 60/63 (95,2%) yeux avec une rétine normale, attachée à la périphérie à leur 2 ^{ème} anniversaire

3.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études FIREFLEYE et FIREFLEYE next dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

3.4 Profil de tolérance

EYLEA est commercialisé depuis 2011 et possède l'AMM dans plusieurs autres indications ophtalmologiques (dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine, œdème maculaire diabétique, néovascularisation choroïdienne). Il est actuellement enregistré dans 113 pays et est commercialisé dans 105 pays.

Depuis sa première commercialisation en novembre 2011 (Etats-Unis), l'exposition mondiale cumulée des patients au 30 novembre 2022 à EYLEA était d'environ 8 767 105 patients-années.

Depuis le dernier examen par la Commission (en juillet 2021), un nouveau **rapport périodique d'évaluation du bénéfice-risque/rapport périodique de pharmacovigilance (PBRER/PSUR)** est

disponible (rapport 13), couvrant la période du 1^{er} décembre 2019 au 30 novembre 2022. Pendant cette période, le nombre de patients exposés est estimé à 4 243 966 patients-années (augmentation de 47 % par rapport à la période précédente) et aucune nouvelle information susceptible de modifier l'évaluation globale du rapport bénéfice/risque d'EYLEA n'a été rapportée.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés (chez au moins 5 % des patients traités par EYLEA) sont l'hémorragie conjonctivale (25 %), hémorragie rétinienne (11 %), la baisse de l'acuité visuelle (11 %), la douleur oculaire (10 %), la cataracte (8 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (8 %), le décollement du vitré (7 %) et les corps flottants vitréens (7 %).

Selon l'EPAR, le profil de sécurité de l'aflibercept 0,4 mg chez le nourrisson prématuré atteint de RDP semble globalement similaire à celui décrit dans la population adulte.

Dans l'étude FIREFLEYE :

- Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) était de 93,3 % (70/75) dans le groupe aflibercept vs 86,8 % (33/38) dans le groupe photocoagulation au laser.
- Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI systémique et un EI oculaire dans l'œil traité a été respectivement de 78,7 % (59/75) et 56,0% (42/75) dans le groupe aflibercept vs 78,9 % (30/38) et 52,6 % (20/38) dans le groupe photocoagulation au laser.
- Un EI a entraîné l'arrêt du traitement de l'étude chez 4,0 % (3/75) des patients du groupe aflibercept vs 2,6 % (1/38) des patients du groupe laser photocoagulation au laser.
- Les EI graves ont été plus fréquents dans le groupe photocoagulation au laser (16/38 soit 42,1 %) que dans le groupe aflibercept (24/75 soit 32,0 %) mais les EI oculaires graves de l'œil traité ont été plus fréquents dans le groupe aflibercept (10/75 soit 13,3 %) que dans le groupe dans le groupe photocoagulation au laser (3/38 soit 7,9 %). Les EI oculaires graves de l'œil traité observés chez plus de 1 patient étaient des décollements rétiniens (aflibercept : 5 patients (6,7 %) vs laser : 2 patients (5,3 %)) et des hémorragies rétiniennes (2 patients (2,7 %) dans le groupe aflibercept).
- Les EI oculaires de l'œil traité les plus fréquents (observés chez au moins 5 % des patients de l'un des groupes) étaient des hémorragies rétiniennes (8,0 % vs 15,8 %), des myopies (10,7 % vs 7,9 %), des astigmatismes (6,7 % vs 7,9 %), des décollements de la rétine (6,7 % vs 5,3 %), des œdèmes de l'œil (2,7 vs 7,9%), des hémorragies conjonctivales (5,3% vs 0 %), des conjonctivites (4,0 % vs 10,5 %), des strabismes (0 % vs 7,9 %) et des nystagmus (0 % vs 5,3 %)
- Les EI systémiques les plus fréquents (observés chez au moins 5 % des patients de l'un des groupes) étaient des anémies (1,3 % vs 5,3 %), des anémies néonatales (0 % vs 5,3 %), des fièvres (12,0 % vs 5,3 %), des douleurs (12,0% vs 5,3 %), des hernies inguinales (4,0 % vs 5,3 %), des hernies ombilicales (1,3 % vs 10,5 %), des bronchiolites (9,3 % vs 5,3 %), des nasopharyngites (5,3 % vs 0 %), des apnées (4,0 % vs 7,9 %), des hémorragies sous-cutanées (0,0 % vs 7,9 %), des dysplasies broncho-pulmonaires, apnées infantiles et porteurs d'une maladie bactérienne (0 % vs 5,3 %).
- Trois patients (2,7 %) sont décédés pendant l'étude, tous dans le groupe aflibercept (4 %). Ces 3 décès ont été évalués comme étant liés à des complications pulmonaires de l'accouchement prématuré (dysplasie bronchopulmonaire avec un pneumothorax, dysplasie bronchopulmonaire et bronchiolite). Aucun de ces décès n'a été jugé lié ni à l'aflibercept ni à l'injection.

Au cours de l'étude d'extension les EI systémiques ont été conformes aux comorbidités attendues chez les enfants nés prématurément, et les EI oculaires étaient conformes aux comorbidités oculaires connues pour survenir chez les sujets atteints de RDP.

Le profil de sécurité de l'aflibercept dans cette population pédiatrique de prématurés atteints de RDP jusqu'à l'âge chronologique de deux ans était conforme au profil de sécurité déjà établi de l'aflibercept

administré par voie intravitréenne, et aucun nouveau problème de sécurité n'est apparu au cours de la période de suivi supplémentaire dans l'étude d'extension.

Le résumé des risques du PGR d'EYLEA (aflibercept) (version 32.3,09/11/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Endophtalmie (d'origine infectieuse), Inflammation intraoculaire, Augmentation transitoire de pression intraoculaire, Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, Cataracte (en particulier d'origine traumatique),
Risques importants potentiels	Erreurs médicamenteuses, Utilisations hors AMM et mésusage, Embryofœtotoxicité
Informations manquantes	Sécurité à long terme au-delà de 2 ans d'aflibercept dans le traitement de la rétinopathie du prématuré chez le nourrisson prématuré.

3.5 Données d'utilisation

Sans objet.

3.6 Modification du parcours de soins

La photocoagulation au laser est une intervention réalisée au bloc opératoire, sous anesthésie générale pouvant durer plusieurs heures et par un ophtalmologiste entraîné.

En comparaison au laser, l'injection intravitréenne d'aflibercept est plus facile à mettre en œuvre puisqu'une injection au lit du malade est possible, sans déplacement au bloc ou dans un centre expert et sous anesthésie générale beaucoup plus courte et moins profonde voire une anesthésie locale. De plus, son administration reste réalisable dans les cas où la réalisation d'une photocoagulation au laser est impossible, notamment chez des prématurés trop instables pour subir l'anesthésie générale ou encore en cas de mauvaise visualisation du fond d'œil (hémorragie intravitréenne, opacité cornéenne ou cristallinienne).

Néanmoins, le délai de réactivation plus tardif qu'après le laser, requiert un suivi rigoureux et prolongé des enfants après le traitement.

3.7 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
FIREFLEYE next Etude 20275 NCT04015180	Etude de poursuite du suivi des patients traités pendant l'étude FIREFLEYE jusqu'à leur 5 ^{ème} anniversaire dont l'objectif est de décrire la sécurité à plus long terme des traitements administrés pendant l'étude FIREFLEYE, l'évolution de l'acuité visuelle et le développement général de ces enfants	Q3 2025

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1 : Forme néovasculaire (humide) de la DMLA		
PULSAR	Etude de phase III randomisée comparative en double aveugle évaluant l'aflibercept 8 mg chez des patients atteints d'une forme néovasculaire de DMLA	Q1 2023
XTEND (Evaluation of an eXtended and proactive dosing regimen in treatment-Naïve patients with wet age-related macular Degeneration (wAMD))	Evaluation d'un schéma posologique proactif avec intervalles d'injections étendus chez des patients naïfs de traitement, atteints de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA exsudative)	Q1 2024
Indication 2 : Baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique		
PHOTON (VGFTe-HD-DME1934)	Etude de phase II-III randomisée comparative en double aveugle évaluant l'aflibercept 8 mg chez des patients atteints d'une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique	Q1 2023

4. Discussion

EYLEA (aflibercept) a été comparé à la photocoagulation au laser, traitement de référence actuel, dans l'étude FIREFLEYE de non-infériorité, randomisée, ouverte, chez 121 nourrissons prématurés atteints d'une rétinopathie. Le critère de jugement principal de l'étude était le pourcentage de patients sans absence de rétinopathie active du prématuré et sans résultats structuraux défavorables à la semaine 24 qui est un critère de jugement cliniquement pertinent. Le pourcentage d'yeux répondeurs au traitement a été important dans les deux groupes, cependant, la non-infériorité de l'aflibercept par rapport à la photocoagulation au laser n'a pas été démontrée. En effet, la probabilité estimée de réponse a été de 85,5 % (ICr90% = [0,780 ; 0,913]) dans le groupe aflibercept versus 82,1 % (ICr90% = [0,705 ; 0,908]) dans le groupe laser, soit une différence intergroupe de 3,4 % (ICr90% = [0,780 ; 0,913]) et le critère de succès (« [probabilité de réponse dans le groupe aflibercept] > [probabilité de réponse dans le groupe photocoagulation au laser – 5 %] avec une probabilité d'au moins 95 % ») n'a pas été rempli.

L'interprétation des résultats doit également prendre en compte les éléments suivants :

- l'étude était ouverte, toutefois c'était inévitable en raison des modalités de traitement très différentes entre les 2 groupes,
- l'évaluation des critères d'inclusion, des critères de retraitement/traitement de secours et du critère de jugement principal par l'investigateur dans l'analyse principale, induisant des risques de biais de mesure et de suivi, cependant 91 % des évaluations ont été faites à l'aide d'une caméra numérique, au lieu de l'examen ophtalmoscopique direct, ce qui a permis une lecture centralisée pour une majorité des clichés ;
- cette étude multicentrique a inclus 64 centres couvrant 27 pays au total sans centre français, ce qui induit une variabilité en termes de ressources de santé et de modalités de prise en charge des prématurés dans les divers pays ayant participé à l'étude et limite la transposabilité des résultats en France ;
- Le choix du seuil de non-infériorité fixée à -5 points de pourcentage n'a pas été suffisamment justifiée ;
- l'absence de gestion de la multiplicité des tests statistiques empêchant l'interprétation des autres résultats considérés donc comme exploratoires et descriptifs.

L'analyse intermédiaire de l'étude d'extension à long terme menée chez 100 patients ayant participé à l'étude FIREFLEYE avec un suivi jusqu'à leur 2^{ème} anniversaire montre le maintien de la réponse clinique dans les groupes aflibercept et laser, cependant, on ne dispose pas d'analyse statistique robuste comparant les deux traitements. De plus, des incertitudes relatives à l'efficacité au long terme persistent, avec notamment le risque de réactivation plus tardive de la maladie qu'après laser, (donc de décollement de rétine tardif), nécessitant un suivi rigoureux à très long terme de tous les enfants traités.

Concernant le profil de tolérance de l'aflibercept, les effets indésirables les plus fréquemment observés (chez au moins 5 % des patients traités par aflibercept) sont l'hémorragie conjonctivale (25 %), l'hémorragie rétinienne (11 %), la baisse de l'acuité visuelle (11 %), la douleur oculaire (10 %), la cataracte (8 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (8 %), le décollement du vitré (7 %) et les corps flottants vitréens (7 %). Les données de tolérance chez les prématurés atteints de RDP dans les études FIREFLEYE et FIREFLEYE next étaient cohérents avec le profil de sécurité établi chez les patients adultes. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié chez les prématurés atteints de RDP.

Dans l'étude FIREFLEYE, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) était de 93,3 % (70/75) dans le groupe aflibercept vs 86,8 % (33/38) dans le groupe photocoagulation au laser. Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI systémique et un EI oculaire dans l'œil traité a été respectivement de 78,7 % (59/75) et 56,0% (42/75) dans le groupe aflibercept vs 78,9 % (30/38) et 52,6 % (20/38) dans le groupe photocoagulation au laser. Un EI a entraîné l'arrêt du traitement de l'étude chez 4,0 % (3/75) des patients du groupe aflibercept vs 2,6 % (1/38) des patients du groupe laser photocoagulation au laser.

Néanmoins compte tenu de l'exposition systémique dans cette population vulnérable (exposition plus élevée rapportée par les données pharmacocinétiques par rapport aux patients adultes) et du mécanisme d'action de l'aflibercept (anti-VEGF), des incertitudes persistent quant à la tolérance à long terme. En effet, le passage dans la circulation systémique des anti-VEGF expose à une inhibition du VEGF circulant, dont les conséquences sont mal connues (facteur de croissance important pour le développement pulmonaire, rénal, cérébral), en particulier en ce qui concerne le développement psychomoteur. Un suivi de la tolérance à plus long terme est nécessaire pour lever ces incertitudes.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites méthodologiques ne permettant pas d'assurer la transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire de l'aflibercept sur la morbidité ou sur la qualité de vie dans le traitement de la RDP chez le nourrisson n'est à ce jour pas suffisamment démontré chez les nourrissons pouvant être traités par laser.

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

→ **Dans le périmètre du remboursement :**

Dans le traitement de la rétinopathie du prématuré (RDP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+) ou de la zone II (stade 2+ ou 3+), ou la rétinopathie du prématuré agressive postérieure, EYLEA (aflibercept) constitue une alternative au laser uniquement dans les situations suivantes :

- dans les formes très actives de la maladie (RDP agressive postérieure),
- en cas d'atteinte étendue en zone I,
- en cas d'impossibilité d'effectuer le laser ou une anesthésie générale.

Le traitement des patients atteints de RDP relève d'une prise en charge à l'hôpital et la prescription d'EYLEA (aflibercept) doit être faite dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

→ **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

EYLEA (aflibercept) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu est la **photocoagulation au laser**.

5.3 Service Médical Rendu

- La rétinopathie du prématuré (RDP) est une anomalie du développement de la vascularisation rétinienne chez le nouveau-né prématuré. Dans la majorité des cas, la RDP régresse spontanément, cependant, elle peut évoluer vers des formes cicatricielles responsables d'une altération irréversible de la vision voire une cécité.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible compte tenu de l'absence d'une démonstration formelle de sa non-infériorité par rapport à la photocoagulation au laser malgré des probabilités de réponses élevées et proches de ceux du groupe photocoagulation au laser (85 % vs 82 %) ainsi que des incertitudes concernant son efficacité et sa tolérance à long terme.
- Dans le traitement de la rétinopathie du prématuré (RDP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+) ou de la zone II (stade 2+ ou 3+), ou la rétinopathie du prématuré agressive postérieure, EYLEA (aflibercept) est une alternative au laser uniquement dans les situations suivantes :
 - dans les formes très actives de la maladie (RDP agressive postérieure),
 - en cas d'atteinte étendue en zone I,
 - en cas d'impossibilité d'effectuer le laser ou une anesthésie générale.

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie pouvant, dans les formes les plus sévères, altérer la fonction visuelle de façon irréversible voire de conduire à la cécité,
- de la rareté de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - probabilité de réponse importante, similaire à celle obtenue avec la photocoagulation au laser sans démonstration de la non-infériorité de l'aflibercept à la photocoagulation au laser,
 - absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
 - impact supplémentaire potentiel par rapport à la photocoagulation au laser sur l'organisation des soins et le parcours de soin du patient, l'injection intravitréenne d'aflibercept étant plus facile à mettre en œuvre puisqu'une injection au lit du malade est possible, sans

déplacement au bloc opératoire ou dans un centre expert et sous anesthésie générale beaucoup plus courte et moins profonde voire une anesthésie locale. De plus, son administration reste réalisable dans les cas où la réalisation d'une photocoagulation au laser est impossible, notamment chez des prématurés trop instables pour subir l'anesthésie générale ou encore en cas de mauvaise visualisation du fond d'œil (hémorragie intravitréenne, opacité cornéenne ou cristallinienne),

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

Dans le traitement de la rétinopathie du prématuré avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+) ou de la zone II (stade 2+ ou 3+), ou la rétinopathie du prématuré agressive postérieure :

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EYLEA 40 mg/mL (aflibercept), solution injectable en seringue préremplie dans le traitement de la rétinopathie du prématuré est :

- faible uniquement dans les situations suivantes :
 - dans les formes très actives de la maladie (RDP agressive postérieure),
 - en cas d'atteinte étendue en zone I,
 - en cas d'impossibilité d'effectuer le laser ou une anesthésie générale,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres situations cliniques de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'inscription d'EYLEA 40 mg/mL (aflibercept), solution injectable en seringue préremplie sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la rétinopathie du prématuré uniquement dans les situations suivantes :

- dans les formes très actives de la maladie (RDP agressive postérieure),
- en cas d'atteinte étendue en zone I,
- en cas d'impossibilité d'effectuer le laser ou une anesthésie générale.

La Commission donne un avis défavorable :

- à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques de l'AMM ;
- à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'ensemble de l'indication de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats de l'étude FIREFLEYE montrant des pourcentages de réponses (absence de rétinopathie active du prématuré et de résultats structurels défavorables) élevés à la semaine 24 avec l'aflibercept et proches de ceux du groupe photocoagulation au laser (85,5 % vs 82,1 %), chez 121 nourrissons prématurés atteints d'une rétinopathie ;
- des résultats d'extension à 2 ans d'âge chronologique dans l'étude FIREFLEYE next montrant le maintien de la réponse clinique dans les groupes aflibercept et laser ;

- du besoin médical partiellement couvert par la photocoagulation au laser dont l'utilisation est parfois difficile à réaliser (au bloc opératoire, sous anesthésie générale pouvant durer plusieurs heures et par un ophtalmologiste entraîné) voire impossible (notamment chez des prématurés trop instables pour subir l'anesthésie générale ou encore en cas de mauvaise visualisation du fond d'œil) et associée à des complications à court et long terme altérant la vision (réduction du champ visuel périphérique, myopie et strabisme) ;
- des avantages de l'injection d'un anti-VEGF par rapport à la photocoagulation au laser en raison d'une injection possible au lit du malade, avec une anesthésie plus courte et moins profonde, sans déplacement au bloc ou dans un centre expert ;

mais considérant :

- l'absence de la démonstration formelle de la non-infériorité de l'aflibercept par rapport à la photocoagulation au laser dans l'étude FIREFLEYE ;
- ainsi que dans l'étude BUTERFLEYE réalisée aux Etats-Unis avec une évaluation à la semaine 52 sur le même critère de jugement principal ;
- que seule l'étude dite « de synthèse des preuves » dont l'objectif était de comparer les résultats d'efficacité de l'aflibercept observés dans l'étude FIREFLEYE à ceux du groupe photocoagulation au laser en enrichissant les effectifs de ce dernier groupe avec les résultats de 2 études historiques suggère cette non-infériorité ;
- les incertitudes sur le long terme concernant l'efficacité (risque de récurrence tardive) et la tolérance (conséquences du passage systémique des anti-VEGF dans une population vulnérable, notamment sur le développement psychomoteur) et l'absence de données au-delà de 2 ans ;

la Commission considère qu'EYLEA 40 mg/mL (aflibercept), solution injectable en seringue préremplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la rétinopathie du prématuré.

5.5 Population cible

Compte tenu de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (cf. 5.1) la population cible est définie par les nourrissons atteints d'une rétinopathie du prématuré chez qui un traitement doit être instauré et uniquement dans les situations suivantes :

- dans les formes très actives de la maladie (RDP agressive postérieure),
- en cas d'atteinte étendue en zone I,
- en cas d'impossibilité d'effectuer le laser ou une anesthésie générale.

Selon les données de l'INSEE, il y a eu 723 000 naissances vivantes en France en 2022¹⁴. En prenant en compte un taux de naissance prématurée (≤ 32 SA) de 1,2 %¹⁵, environ 9300 prématurés naissent chaque année en France. Environ 30 % des prématurés de moins de 31 semaines d'âge gestationnel développent une RDP, et environ 1,2 à 2,6 % nécessitent un traitement^{16, 17} : on peut donc estimer entre 110 et 240 par an le nombre d'enfants nécessitant un traitement pour la RDP.

¹⁴ Insee, naissances et taux de natalité, données annuelles : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381380#tableau-figure1>

¹⁵ Epipage 2, définition de la prématurité et état des naissances : <https://epipage2.inserm.fr/index.php/fr/prematurite/118-etat-des-connaissances>

¹⁶ Ancel PY et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. JAMA Pediatr. 2015.

¹⁷ Barjol A et al. Evaluation and modification of French screening guidelines for retinopathy of prematurity. Acta Ophthalmol. 2022.

On ne dispose pas de données permettant d'estimer parmi ces patients ceux qui correspondraient aux situations précises suivantes :

- dans les formes très actives de la maladie (AP-ROP),
- en cas d'atteinte étendue en zone I,
- en cas d'impossibilité d'effectuer le laser ou une anesthésie générale.

La population cible est estimée au maximum à 240 patients.

5.6 Demande de données

Compte tenu des incertitudes sur le long terme concernant l'efficacité (risques de récurrence tardive) et la tolérance (conséquences du passage systémique des anti-VEGF dans une population vulnérable, notamment sur le développement psychomoteur), la Commission souhaite être destinataire des données finales à 5 ans d'âge chronologique de l'étude d'extension FIREFLEYE next.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Compte tenu du fait que la seringue préremplie :

- contienne plus que la dose recommandée de 2 mg d'aflibercept (correspondant à 0,05 mL) pour les patients adultes, et de 0,4 mg d'aflibercept (correspondant à 0,01 mL) pour les nourrissons prématurés,
- soit à usage unique exclusivement pour le traitement d'un seul œil puisque le fait d'extraire plusieurs doses à partir d'une même seringue préremplie pourrait augmenter le risque de contamination et d'infection ultérieure,

la Commission recommande la mise à disposition d'un conditionnement adapté à la posologie pédiatrique qui éviterait moins de perte de produit.