



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 novembre 2010

**OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur
B/1 (CIP : 494 071-1)**

Laboratoire ALLERGAN France S.A.S.

Dexaméthasone

Liste I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes ophtalmologie.

Code ATC : S01BA01

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 27 juillet 2010

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Dexaméthasone

1.2. Originalité

OZURDEX est le premier implant intra-vitréen à effet prolongé de dexaméthasone. Il est sans conservateur

1.3. Indication

« OZURDEX est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR). »

1.4. Posologie

« OZURDEX doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intra-vitréennes.

Posologie

La dose recommandée est d'un implant OZURDEX à administrer dans le vitré de l'œil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Une administration ultérieure peut être envisagée chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivie d'une perte d'acuité visuelle et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier d'un nouveau traitement sans être exposés à un risque significatif (voir rubrique 5.1 du RCP).

Les patients chez qui une amélioration de la vision est maintenue ne doivent pas être traités à nouveau. Les patients présentant une détérioration de leur vision, qu'OZURDEX ne parvient pas à ralentir, ne doivent pas être traités à nouveau.

Les données concernant une administration répétée dans un délai inférieur à 6 mois, sont très limitées (voir rubrique 5.1 du RCP). A ce jour, dans l'occlusion veineuse rétinienne, il n'existe pas d'expérience allant au-delà de 2 administrations.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance après l'injection pour permettre une prise en charge précoce en cas d'infection ou d'augmentation de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.4 du RCP).

Groupe de patients particuliers

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Insuffisance hépatique

OZURDEX n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'OZURDEX dans la population pédiatrique en rapport avec les œdèmes maculaires suite à une occlusion de la veine centrale de la rétine ou de la branche veineuse rétinienne.

Mode d'administration

Implant intravitréen à usage unique avec applicateur, réservé à la voie intra-vitréenne uniquement.

Chaque applicateur ne peut être utilisé qu'une seule fois pour le traitement d'un seul œil.

La procédure d'injection intra-vitréenne doit être réalisée en conditions d'asepsie contrôlées incluant le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent).

Une antibiothérapie par voie locale à large spectre devrait être administrée avant et le jour même de la procédure d'injection. Une anesthésie locale adaptée doit être administrée. Retirer le sachet en aluminium de la boîte et vérifier qu'il n'est pas endommagé (voir rubrique 6.6). Puis, sur un champ stérile, ouvrir le sachet et placer délicatement l'applicateur sur un plateau stérile. Retirer le capuchon de l'applicateur avec précaution. Une fois le sachet ouvert, l'applicateur doit être utilisé immédiatement.

Tenir l'applicateur dans une main puis tirer sur la languette de sécurité jusqu'à ce qu'elle s'en détache. Ne pas tordre ou plier la languette. En maintenant le biseau de l'aiguille vers le haut, à l'opposé de la sclère, insérer l'aiguille dans la sclère sur environ 1 mm, puis la rediriger vers le centre de l'œil dans la cavité vitréenne, jusqu'à ce que la gaine de silicone soit en contact avec la conjonctive. Exercer une pression lente sur le bouton déclencheur jusqu'à entendre un clic. Avant de retirer l'applicateur de l'œil, s'assurer que le bouton déclencheur a été correctement actionné et qu'il est bloqué au ras de la surface de l'applicateur. Retirer l'aiguille en maintenant la même position que pour l'insertion dans le vitré.

Immédiatement après l'injection d'OZURDEX, procéder à une ophtalmoscopie indirecte dans le quadrant d'injection afin de confirmer la mise en place de l'implant. Dans la grande majorité des cas, la visualisation est possible. Dans les cas où l'implant n'est pas visible, prendre un coton-tige stérile et appuyer légèrement sur la zone autour du site d'injection pour faire apparaître l'implant.

A la suite de l'injection intra-vitréenne, les patients doivent recevoir un traitement antibiotique à large spectre. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

S :	Organes sensoriels
S01 :	Médicaments ophtalmologiques
S01B :	Anti-inflammatoires
S01BA :	Corticoïdes non associés
S01BA01 :	Dexaméthasone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

OZURDEX est le premier implant intravitréen à base de dexaméthasone indiqué dans le traitement de l'œdème maculaire suite à une occlusion de la branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe aucun médicament ayant l'AMM dans les indications d'OZURDEX.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance d'OZURDEX ont été évaluées dans deux études de phase III comparativement à des injections simulées, chez des patients atteints d'occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).

3.1. Efficacité

Les deux études, de protocole similaire, ont été randomisées et ont comparé en double aveugle 3 groupes recevant soit un dispositif implanté au niveau intravitréen contenant 700 µg de dexaméthasone (dosage d'OZURDEX), soit un dispositif implanté au niveau intravitréen contenant 350 µg de dexaméthasone, soit une injection simulée correspondant à l'application d'un injecteur sans injection. La durée des études a été de 6 mois avec une période d'extension en ouvert de 6 mois supplémentaires pour étudier la tolérance de l'implant dosé à 700 µg. Un total de 1267 patients a été inclus, dont 599 dans l'étude 008 et 668 dans l'étude 009.

Les patients inclus étaient âgés d'au moins 18 ans, avaient un œdème maculaire à l'examen oculaire dans au moins un œil. Si les deux yeux étaient éligibles au traitement, celui ayant l'œdème maculaire le plus récent était étudié.

L'œdème maculaire devait :

- impliquer le centre de la macula (la fovéa),
- être lié à une OBVR ou une OVCR,
- être présent depuis 6 semaines à 9 mois avant l'inclusion pour les patients ayant une OVCR et de 6 semaines à 12 mois pour les patients présentant une OBVR,
- avoir entraîné une baisse de l'acuité visuelle,
- ne pas être susceptible d'être stable, même s'il n'était pas traité pendant 6 mois selon l'avis de l'investigateur.

Par ailleurs, les patients devaient avoir :

- un score de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) compris entre 34 lettres (approximativement équivalent 20/200 sur l'échelle de Snellen ou 1/10 de l'échelle de Monoyer) et 68 lettres (approximativement équivalent 20/50 sur l'échelle de Snellen ou 4/10 de l'échelle de Monoyer) à l'examen oculaire, mesuré à l'inclusion par la méthode ETDRS,
- une épaisseur rétinienne $\geq 300 \mu\text{m}$ dans la zone centrale maculaire de 1 mm de diamètre mesurée par tomographie en cohérence optique (OCT) à l'inclusion, selon l'avis de l'investigateur.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- une pathologie oculaire qui, selon l'investigateur, pourrait empêcher une amélioration de l'acuité visuelle de 15 lettres (par exemple une ischémie maculaire sévère),
- les pathologies oculaires suivantes : membrane épirétinienne, aphakie (absence de cristallin), présence d'une lentille dans la chambre intraoculaire antérieure, iris rubéosique, infection oculaire active, hypertension oculaire dans l'œil étudié (pression intraoculaire (PIO) $> 23 \text{ mmHg}$ sans médication anti-glaucomeuse ou $> 21 \text{ mmHg}$ si un médicament anti-glaucomeux est pris, ou si au moins 2 médicaments anti-glaucomeux sont pris),
- des antécédents d'infection herpétique oculaire, de chorioretinopathie séreuse centrale, de vitrectomie par la pars plana, d'élévation de la PIO en réponse à un traitement stéroïde ou de glaucome,
- les pathologies rétiniennes suivantes : néovascularisation rétinienne ou prépapillaire, rétinopathie diabétique, néovascularisation choroïdale,
- une maladie systémique incontrôlée.

Dans la première phase de 6 mois de l'étude, les patients ont été randomisés pour recevoir :

- soit un dispositif implanté au niveau intravitréen contenant 700 μg de dexaméthasone
- soit un dispositif implanté au niveau intravitréen contenant 350 μg de dexaméthasone
- soit une injection simulée correspondant à l'application d'un injecteur sans injection.

Par ailleurs, tous les traitements pouvant affecter l'évaluation des médicaments de l'étude devaient être pris à dose constante. Les traitements de l'hypertension oculaire étaient laissés à la discrétion des investigateurs, afin que celle-ci soit contrôlée. Les médicaments de l'hypertension oculaire pouvaient être utilisés. Les anti-inflammatoires oculaires étaient interdits dans l'œil à évaluer. Si des AINS oraux étaient pris avant l'étude, ils devaient être poursuivis pendant l'étude.

Les médicaments suivants étaient interdits : stéroïdes intravitréens dans l'œil étudié, corticoïdes par voie générale, dexaméthasone (toute voie d'administration) pendant les 90 premiers jours de l'étude, corticoïdes par voie péri-articulaire, tout traitement chirurgical ou par laser de l'œdème maculaire, immunosuppresseurs, immunomodulateurs, agents anti-métabolites, agents alkylants, AINS ou corticoïdes dans l'œil, AVK et héparine.

Le critère de jugement principal a été différent d'une étude à l'autre :

- étude 008 : pourcentage de patients ayant une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) avec un gain d'au moins 15 lettres (échelle ETDRS) après 3 mois.
- étude 009 : pourcentage de patients ayant une amélioration de la MAVC avec un gain d'au moins 15 lettres après 6 mois.

Note : la Commission regrette de ne pas disposer d'une évaluation du critère principal de jugement à 3 et 6 mois dans les deux études.

Parmi les critères de jugement secondaires :

- pourcentage de patients ayant une amélioration de la MAVC avec un gain de 5 à 14 lettres après 3 et 6 mois ;
- pourcentage de patients stabilisés (variation de -5 à +5 lettres) après 3 et 6 mois ;
- pourcentage de patients ayant une dégradation de la MAVC avec une perte de 5 à 14 lettres après 3 et 6 mois ;
- pourcentage de patients ayant une dégradation de la MAVC avec une perte d'au moins 15 lettres après 3 et 6 mois.

Résultats :

Seuls les résultats du dosage retenu par l'AMM, c'est-à-dire 700 µg de dexaméthasone, seront décrits ci-après.

➤ Etude 008 :

Un total de 599 patients a été inclus dont 201 dans le groupe dexaméthasone 700 µg, 196 dans le groupe dexaméthasone 350 µg et 202 dans le groupe injection simulée.

Environ 95 % des patients (n = 567) de chaque groupe ont terminé les 6 premiers mois de l'étude (phase en double aveugle).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes (tableau 1). Dans environ 2/3 des cas, les patients étaient atteints d'occlusion de la branche veineuse rétinienne et dans 1/3 des cas d'une occlusion de la veine centrale de la rétine. Dans environ la moitié des cas, l'ancienneté de l'œdème maculaire était de 90 à 179 jours. Le score de meilleure acuité visuelle de l'ordre de 54 lettres est une baisse d'acuité visuelle accentuée (elle correspond à une vision de 2,5/10 qui est la limite inférieure de lecture).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients de l'étude 008 – population ITT

Caractéristiques	Dexaméthasone 700 µg N= 201	Dexaméthasone 350 µg N= 196	Injection simulée N= 202
Age moyen (ans) (intervalle)	65,8 (36 à 90)	65,9 (37 à 88)	64,8 (32 à 91)
Sexe			
Hommes	106 (52,7%)	104 (53,1%)	117 (57,9%)
Femmes	95 (47,3%)	92 (46,9%)	85 (42,1%)
Couleur de l'iris			
Foncée	109 (54,2%)	110 (56,1%)	125 (62,5%)
Claire	92 (45,8%)	86 (43,9%)	75 (37,5%)
Diagnostic à l'examen oculaire			
OVCR	61 (30,3%)	72 (36,7%)	72 (35,6%)
OBVR	140 (69,7%)	124 (63,3%)	130 (64,4%)
Ancienneté de l'OM			
< 90 jours	28 (13,9%)	40 (20,4%)	24 (11,9%)
90 à 179 jours	111 (55,2%)	95 (48,5%)	100 (49,5%)
180 à 269 jours	42 (20,9%)	44 (22,4%)	55 (27,2%)
≥ 270 jours	20 (10,0%)	17 (8,7%)	23 (11,4%)
Epaisseur rétinienne moyenne (µ)	548,9	541,6	534,4
Score de MAVC au début de l'étude			
Moyenne (intervalle)	54,5 (34 à 68)	53,7 (34 à 72)	54,4 (29 à 69)

- Critère de jugement principal :

Dans la population ITT, le pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée avec un gain d'au moins 15 lettres 3 mois après le début du traitement a été significativement plus important dans le groupe traité par dexaméthasone 700 µg (22,4 %) que dans le groupe injection simulée (12,4 %) (p = 0,008).

- Critères de jugement secondaire :

Après 6 mois, le pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée avec un gain d'au moins 15 lettres n'était plus différent entre le groupe dexaméthasone 700 µg (19,4 %) et de le groupe injection simulée (18,3 %).

Après 3 mois et 6 mois, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes sur les pourcentages de patients ayant eu un gain de 5 à 14 lettres de meilleure acuité visuelle corrigée, de patients stabilisés (variation entre -5 et + 5 lettres), de patients ayant eu une perte de 5 à 14 lettres ou une perte supérieure ou égale à 15 lettres (voir tableau 2)

Tableau 2 : Résultats sur le pourcentage de patients montrant un changement moyen par rapport à la visite initiale après 3 mois et 6 mois dans les 5 catégories de la MAVC– population ITT (étude 008)

Catégories d'amélioration par rapport à la vision initiale	Dexaméthasone 700 µg N = 201	Injection simulée N = 202
J 90		
(1) : gain ≥ 15 lettres	45 (22,4%)*	25 (12,4%)
(2) : gain de 5 à 14 lettres	80 (39,8%)	69 (34,2%)
(3) : stabilisation (variation entre -5 et +5 lettres)	55 (27,4%)	70 (34,7%)
(4) : perte de 5 à 14 lettres	14 (7,0%)	27 (13,4%)
(5) : perte ≥ 15 lettres	7 (3,5%)	11 (5,4%)
J 180		
(1) : gain ≥ 15 lettres	39 (19,4%)	37 (18,3%)
(2) : gain de 5 à 14 lettres	70 (34,8%)	56 (27,7%)
(3) : stabilisation (variation entre -5 et +5 lettres)	59 (29,4%)	61 (30,2%)
(4) : perte de 5 à 14 lettres	22 (10,9%)	30 (14,9%)
(5) : perte ≥ 15 lettres	11 (5,5%)	18 (8,9%)

*Différence statistiquement en faveur du groupe dexaméthasone 700 µg par rapport au groupe injection simulée (p<0,001)

➤ **Etude 009 :**

Un total de 668 patients a été inclus dont 226 dans le groupe dexaméthasone 700 µg, 218 dans le groupe dexaméthasone 350 µg et 224 dans le groupe injection simulée.

Environ 95 % des patients (n = 567) de chaque groupe ont terminé les 6 premiers mois de l'étude (phase en double aveugle).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes (voir tableau 3) et similaires à celles des patients inclus dans l'étude 008. Dans environ 2/3 des cas, les patients étaient atteints d'occlusion de la branche veineuse rétinienne et dans 1/3 des cas d'une occlusion de la veine centrale de la rétine. Dans environ la moitié des cas, l'ancienneté de l'œdème maculaire était de 90 à 179 jours. Le score de meilleure acuité visuelle était de l'ordre de 54 lettres.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques de patients de l'étude 009 – population ITT

Caractéristiques	Dexaméthasone 700 µg N= 226	Dexaméthasone 350 µg N= 218	Injection simulée N= 224
Age moyen (ans) (distribution)	63,7 (33 à 89)	64,0 (31 à 96)	63,1 (31 à 89)
Sexe			
Hommes	111 (49,1%)	116 (53,2%)	123 (54,9%)
Femmes	115 (50,9%)	102 (46,8%)	101 (45,1%)
Couleur de l'iris			
Foncée	132 (58,4%)	134 (61,5%)	140 (62,5%)
Claire	94 (41,6%)	84 (38,5%)	84 (37,5%)
Diagnostic à l'examen oculaire			
OVCR	75 (33,2%)	82 (37,6%)	75 (33,5%)
OBVR	151 (66,8%)	136 (62,4%)	149 (66,5%)
Ancienneté de l'OM			
< 90 jours	42 (18,6%)	36 (16,5%)	41 (18,3%)
90 à 179 jours	108 (47,8%)	123 (56,4%)	120 (53,6%)
180 à 269 jours	51 (22,6%)	44 (20,2%)	44 (19,6%)
≥ 270 jours	25 (11,1%)	15 (6,9%)	19 (8,5%)
Epaisseur rétinienne moyenne (µ)	573,6	566,6	542,5
Score de MAVC au début de l'étude Moyenne* (intervalle)	54,1 (34 à 68)	54,0 (31 à 79)	55,0 (28 à 80)

*Ces scores correspondent à une vision de 2,5/10 qui est la limite inférieure de lecture : c'est une baisse d'acuité visuelle accentuée.

▪ Critère de jugement principal :

Dans la population ITT, 6 mois après le début du traitement, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les groupes dexaméthasone 700 µg et injection simulée en termes de pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée avec un gain d'au moins 15 lettres (23,5 % versus 17,0 %, $p = 0,087$).

Note : Dans cette étude, il aurait été souhaitable de disposer d'une évaluation à 3 mois. En effet, une absence de différence significative à 6 mois peut être due à l'épuisement de la dexaméthasone dans l'implant intra-vitréen.

▪ Critères de jugement secondaire :

Dans la population ITT, le pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée avec un gain d'au moins 15 lettres 3 mois après le début du traitement a été significativement plus important dans le groupe traité par dexaméthasone 700 µg (21,2 %) que dans le groupe injection simulée (13,8 %) ($p = 0,039$).

Après 3 mois et 6 mois, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur le pourcentage de patients ayant eu un gain de 5 à 14 lettres de meilleure acuité visuelle corrigée, de patients stabilisés (variation entre -5 et + 5 lettres) ou de patients ayant eu une perte de 5 à 14 lettres.

Après 3 et 6 mois, le pourcentage de patients ayant eu une perte supérieure ou égale à 15 lettres a été moindre avec la dexaméthasone 700 µg comparativement à l'injection simulée (différence statistiquement significative, voir tableau 4).

Tableau 4 : Résultats sur le pourcentage de patients montrant un changement moyen par rapport à la visite initiale à 3 mois et 6 mois dans les 5 catégories de la MAVC– population ITT (étude 009)

Catégories d'amélioration par rapport à la vision initiale	Dexaméthasone 700µg N = 226	Injection simulée N = 224
J 90		
(1) : gain ≥ 15 lettres	48 (21,2%)*	31 (13,8%)
(2) : gain de 5 à 14 lettres	102 (45,1%)	83 (37,1%)
(3) : stabilisation (variation entre -5 et +5 lettres)	58 (25,7%)	67 (29,9%)
(4) : perte de 5 à 14 lettres	10 (4,4%)	25 (11,2%)
(5) : perte ≥ 15 lettres	8 (3,5%)**	18 (8,0%)
J 180		
(1) : gain ≥ 15 lettres	53 (23,5%)	38 (17,0%)
(2) : gain de 5 à 14 lettres	79 (35,0%)	64 (28,6%)
(3) : stabilisation (variation entre -5 et +5 lettres)	61 (27,0%)	64 (28,6%)
(4) : perte de 5 à 14 lettres	18 (8,0%)	31 (13,8%)
(5) : perte ≥ 15 lettres	15 (6,6%)***	27 (12,1%)

* Différence statistiquement en faveur du groupe traité par rapport au groupe injection simulée (p= 0,039)

** Différence statistiquement en faveur du groupe traité par rapport au groupe injection simulée (p= 0,041)

*** Différence statistiquement en faveur du groupe traité par rapport au groupe injection simulée (p= 0,048)

3.2. Effets indésirables

Tolérance au cours des études 008 et 009

- Phase randomisée de 6 mois

Durant les 6 premiers mois des études de phase III, l'incidence globale des événements indésirables dans le groupe dexaméthasone 700 µg a été plus élevée (72,4%) que dans le groupe ayant reçu l'injection simulée (57,0 %) dont respectivement 47,3 % et 17,5 % étaient imputables au traitement.

Les effets indésirables oculaires, en particulier les œdèmes, ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe dexaméthasone 700 µg (64,1%) que dans le groupe injection simulée (45,4 %). L'incidence des effets indésirables non-oculaires a été similaire dans les deux groupes.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (chez plus de 2% des patients) lors des 6 premiers mois des études l'ont été au niveau de l'œil étudié : augmentation de la PIO, hémorragies conjonctivales, douleurs, hyperémies conjonctivales, maculopathies, hémorragies rétinienne, hypertensions oculaires, cataractes (voir tableau 5). La majorité de ces effets indésirables était d'intensité légère à modérée.

Le profil de tolérance a été comparable dans les deux groupes, excepté pour l'augmentation de la PIO et l'hypertension oculaire, rapportés plus fréquemment avec la dexaméthasone 700 µg (25,2% et 4,0% versus 1,2% et 0,9% qu'avec l'injection simulée. Pendant cette période, 3 patients du groupe dexaméthasone 700 µg ont nécessité une intervention au laser ou un traitement chirurgical, contre 1 patient ayant reçu une injection simulée. L'élévation de la PIO est un effet indésirable connu des corticoïdes. Lorsque nécessaire, l'élévation de la PIO a été traitée par des anti-glaucomeux topiques. A la visite des 6 mois, la pression intraoculaire était proche de celle mesurée à l'inclusion et il n'y avait plus de différence entre le groupe dexaméthasone 700 µg et le groupe injection simulée.

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable grave a été comparable dans les deux groupes (5% dans le groupe dexaméthasone 700 µg et 5,9% dans le groupe injection simulée).

Les arrêts de traitement ont concerné 7 patients du groupe dexaméthasone 700 µg (1,7%) et 8 patients du groupe injection simulée (1,9%) principalement pour des événements indésirables d'intensité sévère, non imputables au traitement.

Quatre patients sont décédés au cours de cette phase (3 dans l'étude 008 et 1 dans l'étude 009). Aucun décès n'a été jugé imputable au traitement.

Tableau 5 : Etudes 008 et 009 combinées – Effets indésirables observés au cours des 6 premiers mois chez plus de 2% des patients – population d'analyse de la tolérance

Libellé de des événements indésirables (selon la classification MedDRA)	Dexaméthasone 700 µg N=421	injection simulée N=423
Investigations		
Elévation de la PIO*	106 (25,2%)	5 (1,2%)
Troubles oculaires		
Hémorragie conjonctivale	85 (20,2%)	63 (14,9%)
Douleur oculaire	31 (7,4%)	17 (4,0%)
Hyperémie conjonctivale	28 (6,7%)	20 (4,7%)
Maculopathie	19 (4,5%)	23 (5,3%)
Hémorragie rétinienne	19 (4,5%)	11 (2,6%)
Hypertension oculaire**	17 (4,0%)	4 (0,9%)
Cataracte	15 (3,6%)	7 (1,7%)
Détachement vitréen	13 (3,1%)	10 (2,4%)
Flotteurs vitréens	13 (3,1%)	8 (1,9%)
Sensation de corps étranger	11 (2,6%)	11 (2,6%)
Hémorragie vitréenne	10 (2,4%)	12 (2,8%)
Exsudation de la rétine	10 (2,4%)	14 (3,3%)
Œdème conjonctival	9 (2,1%)	7 (1,7%)
Œdème maculaire	9 (2,1%)	8 (1,9%)
Diminution de l'acuité visuelle	7 (1,7%)	9 (2,1%)
Cataracte corticale	7 (1,7%)	9 (2,1%)
Irritation de l'œil	5 (1,2%)	9 (2,1%)
Néovascularisation rétinienne	3 (0,7%)	11 (2,6%)
Infections		
Grippe	9 (2,1%)	2 (0,5%)
Troubles du système nerveux		
Migraine	14 (3,3%)	7 (1,7%)
Troubles vasculaires		
Hypertension	17 (4,0%)	15 (3,5%)

*différence statistiquement significative entre les groupes dexaméthasone 700 µg et placebo (p<0,001)

**différence statistiquement significative entre les groupes dexaméthasone 700 µg et placebo (p=0,004)

▪ Phase de prolongation jusqu'à 12 mois

A l'issue de la phase randomisée (6 mois), 341 patients ont reçu une 2^{ème} injection de dexaméthasone 700 µg et 327 patients du groupe injection simulée ont reçu une injection de dexaméthasone 700 µg.

A 12 mois, l'incidence globale des effets indésirables dans le groupe dexaméthasone 700 µg (2 injections) a été similaire (85,3%) à celle du groupe des patients ayant reçu une injection simulée puis une injection de dexaméthasone 700 µg dans la phase en ouvert (80,1%) dont respectivement 63,3% et 49,5% étaient imputables au traitement.

L'incidence des événements indésirables oculaires a été similaire quel que soit le nombre d'injection de dexaméthasone 700 µg (77,7% pour 2 injections versus 71,9% pour 1 injection).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (chez plus de 2% des patients) ont été des troubles oculaires (incluant les événements indésirables rapportés pour l'œil non traité), tels qu'une augmentation de la PIO, des hémorragies conjonctivales, des cataractes, des œdèmes maculaires, des douleurs oculaires, des hyperémies conjonctivales et des hémorragies rétinienne. La majorité des événements a été d'intensité légère à modérée.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance d'OZURDEX (implant de dexaméthasone dosé à 700 µg) ont été comparées à celles d'une injection simulée dans deux études randomisées, en double aveugle, de protocole similaire, chez des patients adultes atteints d'un œdème maculaire consécutif à une OBVR ou une OVCR, ayant entraîné une baisse d'acuité visuelle. La durée des études a été de 6 mois avec une période d'extension en ouvert de 6 mois supplémentaires pour étudier la tolérance de l'implant. Tous les patients inclus dans la phase d'extension, qu'ils aient eu à J0 une injection d'OZURDEX ou une injection simulée, ont eu une injection d'OZURDEX à J180. Un total de 1267 patients a été inclus, dont 599 dans l'étude 008 et 668 dans l'étude 009.

Dans l'étude 008, le pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée avec un gain d'au moins 15 lettres 3 mois après le début du traitement (critère de jugement principal de l'étude) a été significativement plus important dans le groupe traité par dexaméthasone 700 µg (22,4 %) que dans le groupe injection simulée (12,4 %) ($p = 0,008$). Cette différence entre les groupes n'était plus présente après 6 mois, (19,4 % avec dexaméthasone 700 µg versus 18,3 % avec injection simulée).

Dans l'étude 009, 6 mois après le début du traitement (critère de jugement principal), les groupes dexaméthasone 700 µg et injection simulée n'étaient pas différents pour le pourcentage de patients ayant eu une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée avec un gain d'au moins 15 lettres (23,5 % versus 17,0 %, $p = 0,087$).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (chez plus de 2% des patients) ont concerné l'œil étudié, tels qu'une augmentation de la PIO, des hémorragies conjonctivales, des douleurs oculaires, des hyperémies conjonctivales, des maculopathies, des hémorragies rétiniennes, des hypertensions oculaires ou des cataractes. La majorité de ces effets indésirables a été d'intensité légère à modérée.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'occlusion veineuse rétinienne est une affection oculaire atteignant la rétine et, en son centre, la macula responsable de la vision des détails. Elle entraîne un retard circulatoire, des infiltrations et un œdème de la macula responsable d'une baisse d'acuité visuelle.

Le pronostic fonctionnel dépend de la forme clinique de l'occlusion veineuse rétinienne : on distingue deux formes principales, une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les occlusions veineuses rétiniennes est faible.

La réduction de la déficience visuelle constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO).

Au vu des données disponibles, à court terme, un impact modéré de la spécialité OZURDEX 700 µg est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement. A moyen et long termes, OZURDEX

700 µg ne semble pas avoir d'impact sur l'acuité visuelle et, en l'absence de données, l'impact en termes de qualité de vie n'est pas quantifiable.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique n'est pas assurée (incertitudes sur le nombre d'injection optimal, sur les critères de retraitement et sur le respect de la procédure d'injection).

Cependant, en l'absence d'autres alternatives ayant l'AMM dans cette indication, la spécialité OZURDEX 700 µg pourrait toutefois être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité OZURDEX 700 µg. Cet intérêt est faible.

L'efficacité de la dexaméthasone en implant intra-vitréen est modeste et limitée dans le temps. Sa tolérance semble meilleure que celle des injections intra-vitréennes répétées de triamcinolone utilisée hors AMM, notamment en ce qui concerne le risque d'endophtalmie. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée.

Le service médical rendu par OZURDEX 700 µg, implant intra-vitréen avec applicateur est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

OZURDEX 700 µg, implant intra-vitréen avec applicateur apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du traitement de l'œdème maculaire œdème faisant suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique

On distingue deux formes principales occlusion veineuse rétinienne : une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.

Le but du traitement d'une occlusion veineuse rétinienne œdémateuse est de faciliter le retour d'une circulation veineuse rétinienne normale, d'éviter le passage à une forme ischémique, de prévenir ou de traiter les complications maculaires en particulier l'œdème maculaire cystoïde.

Le but du traitement d'une occlusion veineuse mixte ou ischémique est de prévenir ou de traiter les complications néovasculaires.

Il n'existe pas actuellement de traitement validé. Divers médicaments ou thérapeutiques sont cependant utilisés mais n'ont pas été évalués dans le cadre d'études cliniques

Médicaments utilisés hors AMM: anticoagulants, fibrinolytiques, anti-agrégants plaquettaires, hémodilution volémique, traitements correcteurs rhéologiques, anti-VEGF.

La triamcinolone retard (KENACORT retard) est également utilisée hors AMM en injection intra-vitréenne. A noter que la formulation de KENACORT, non adaptée à la voie intra-vitréenne, comporte un conservateur. L'injection de KENACORT par voie intra-vitréenne expose à des réactions locales à type de pseudo-endophtalmies. Les autres complications

sont le développement d'une cataracte (survenant de façon quasi obligatoire après deux injections) et le risque d'une hypertension oculaire, 1/3 des patients environ ayant une hypertension dans les suites de l'injection intra-vitréenne de triamcinolone.

- Photocoagulation au laser pan rétinienne dans les formes ischémiques et maculaire dans les formes oedémateuses datant d'au moins 3 mois
- Traitements chirurgicaux pour la prise en charge de l'œdème maculaire : vitrectomie, neurotomie radiale optique, anastomose veineuse chorio-rétinale, gainotomie adventielle artérioveineuse. Ces traitements n'ont pas été évalués dans le cadre d'une étude clinique.

4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

OZURDEX est le premier médicament ayant une indication validée dans le traitement des patients adultes ayant un œdème maculaire faisant suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine. Cette spécialité est un traitement de première intention.

4.4. **Population cible**

D'après les données de la « Beaver Dam Eye Study »^{1,2}, l'incidence annuelle de l'OBVR est estimée à 0,12 % et l'incidence annuelle de l'OVCR est estimée à 0,03 % dans une population âgée de 43 ans à 84 ans. En rapportant ces chiffres à la population française de 43 ans et plus, on estime à 35 000 le nombre de patients atteints d'OBVR chaque année et 10 000 le nombre de patients atteints d'OVCR.

Dans la « Beaver Dam Eye Study »², 17 cas incidents d'œdèmes maculaires ont été identifiés sur les 61 cas d'OBVR (28 %) et 7 cas sur les 18 cas d'OVCR (39 %).

Sur la base de ces données, on estime ainsi à environ 14.000 le nombre annuel de patients qui développent un œdème maculaire suite à une occlusion veineuse rétinienne.

Cependant, ces données ne permettent pas d'estimer le nombre de patients pour lesquels un traitement par OZURDEX sera justifié (possibilité de régression spontanée de l'œdème maculaire ou d'évolution vers une forme ischémique ne pouvant être traitée, critère d'acuité visuelle à prendre en compte).

4.5. **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission souhaite réévaluer le service médical rendu de cette spécialité dans un délai de 2 ans à la lumière des résultats de l'étude post-inscription (voir ci-après).

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

Médicament d'exception :

La commission recommande de donner à OZURDEX 700 µg un statut de médicament d'exception. Une fiche d'information thérapeutique précisera le périmètre de remboursement

1 Klein R., Klein BEK., Moss SE., Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion – the Beaver Dam Eye Study. Tr Am Ophth Soc 2000; 898:133-43

2 Klein R, Moss SE., Meuer S. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2005; 123:807-14

3 Population de 43 ans et plus en France au 1 janvier 2010 : 29 453 771 (source : <http://www.insee.fr>)

et la posologie correspondante de même que les conditions de mise sous traitement, de suivi des patients et d'arrêt du traitement par OZURDEX 700 µg

Demande d'étude :

La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires, à moyen et long termes, en vue de la réévaluation d'OZURDEX 700 µg, sur les points suivants (voir justificatif en annexe) :

- les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans OZURDEX 700 µg
- les caractéristiques des médecins (mode d'exercice, formation éventuelle avant utilisation du produit, etc...)
- les modalités de la prise en charge de ces patients (conditions de réalisation de l'acte, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement)
- les effets indésirables des patients traités par OZURDEX 700 µg avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs,
- évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie.

La durée de suivi des patients devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission de la Transparence.

Des données devront être disponibles au moment de la réévaluation d'OZURDEX 700 µg.

Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. »

ANNEXE

JUSTIFICATIF DE DEMANDE DE DONNEES POST-INSCRIPTION

OZURDEX (implant intra-vitréen de dexaméthasone)

Pour la spécialité OZURDEX, implant intra-vitréen de dexaméthasone indiqué dans le traitement chez le patient adulte de l'œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR), des données complémentaires ont été demandées par la Commission de la transparence au cours de la séance du 03/11/2010.

Cette demande d'informations complémentaires est justifiée par le manque de données, à moyen et long termes, dans le dossier soumis à la Commission de la Transparence sur les trois principaux points suivants :

- le nombre optimal d'injections intra-vitréennes et les critères de retraitement ;
- l'impact sur le bénéfice en conditions réelles d'utilisation et la survenue d'événements indésirables locaux graves notamment en raison du doute sur la maîtrise et le respect de la procédure d'injection ;
- la place d'OZURDEX dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des occlusions veineuses rétinienne.