



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 novembre 2006

MACUGEN 0,3 mg, solution injectable
Boîte de 1 seringue pré-remplie (CIP : 373 283-8)

Laboratoire PFIZER

pegaptanib

Médicament soumis à prescription médicale

Date de l'AMM européenne : 31 janvier 2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Pegaptanib

1.2. Originalité

Premier médicament à activité anti-angiogénique (anti-VEGF) indiqué dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

1.3. Indications

MACUGEN est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (voir rubrique 5.1 du RCP).

1.4. Posologie et mode d'administration

POUR USAGE INTRA VITREEN UNIQUEMENT

Le traitement par MACUGEN doit être exclusivement administré par injection intravitréenne et par des ophtalmologistes expérimentés dans ce type d'injections.

MACUGEN 0,3 mg doit être administré toutes les six semaines (9 injections par an) par injection intravitréenne dans l'œil atteint.

La solution injectable de MACUGEN doit être contrôlée visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration (voir rubrique 6.6 du RCP).

La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire). Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne (voir rubrique 4.4 du RCP). Une anesthésie appropriée et un antibiotique local à large spectre doivent être administrés avant l'injection.

Après l'injection, des élévations transitoires de la pression intraoculaire ont été observées chez les patients traités par MACUGEN. Par conséquent, la perfusion de la tête du nerf optique ainsi que la pression intraoculaire doivent être surveillées. De plus, les risques d'endophtalmie doivent être étroitement surveillés chez les patients dans les deux semaines suivant l'injection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie doit être signalé sans délai (voir rubrique 4.4 du RCP)

Groupes de patients particuliers :

Insuffisance hépatique :

MACUGEN n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Cependant, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale :

MACUGEN n'a pas été étudié suffisamment chez les patients présentant une clairance de la créatinine < à 20 ml/min. Aucune précaution particulière n'est recommandée pour les

patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min (voir rubrique 5.2 du RCP).

Enfants et adolescents :

MACUGEN n'a pas été étudié chez les patients de moins de 18 ans. L'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est donc pas recommandée.

Patients âgés :

Aucune précaution particulière n'est nécessaire.

Sexe :

Aucune précaution particulière n'est nécessaire.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

S : Organes sensoriels
S01 : Médicaments ophtalmologiques
S01X : Autres médicaments ophtalmologiques
S01XA : Autres médicaments ophtalmologiques
S01XA17 : Pegaptanib

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Le pegaptanib est le seul médicament de sa classe pharmaco-thérapeutique.

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

La photothérapie dynamique par vertéporfine (VISUDYNE).

Les indications de MACUGEN sont plus larges que celles de VISUDYNE qui est indiqué dans les DMLA avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible et occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie. VISUDYNE est aussi indiqué dans les NVC rétrofovéolaires dues à la myopie forte.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude (étude VISION^{1, 2, 3}) ayant comparé le pegaptanib au placebo. Cette étude a regroupé les résultats de 2 études de protocole identique (EOP1003

¹ EPAR : www.emea.eu.int

et EOP1004). L'analyse combinée des résultats de ces 2 études était prévue dans le protocole initial. Ces 2 études, d'une durée initiale de 54 semaines, ont été prolongées jusqu'à 102 semaines.

Objectifs :

L'objectif principal de l'étude VISION était d'établir la dose efficace et bien tolérée de pegaptanib administré en injection intravitréenne (0,3 mg, 1 mg et 3 mg/œil) par rapport à des injections simulées (groupe contrôle) pendant une période d'étude de 54 semaines, chez des patients atteints de DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétro-fovéolaire.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de déterminer si 54 semaines correspondaient à une période de traitement suffisante ou si des injections supplémentaires étaient nécessaires pour préserver la vision, et d'étudier la tolérance à 102 semaines.

Méthode : Les études EOP1003 et EOP1004 étaient, contrôlées versus l'injection simulée (application d'une légère pression sur l'œil mimant l'injection intravitréenne, après application locale d'un anesthésique), randomisées, en double-aveugle.

Critères d'inclusion :

- Age supérieur ou égal à 50 ans
- DMLA humide de localisation retro-fovéolaire quel que soit le sous-type :
 - à prédominance visible : plus de 50% de la lésion correspond à une néovascularisation choroïdienne visible
 - à peine visible : moins de 50% de la lésion correspond à une néovascularisation choroïdienne visible
 - occulte : absence de néovascularisation choroïdienne visible
- Tailles des lésions jusqu'à 12 aires de disque optique (l'aire de disque optique est égale à 2,54 mm²) avec une surface hémorragique inférieure à 50% de la lésion
- Acuité visuelle (échelle ETDRS) comprise entre 20/40 et 20/320 pour l'œil traité et supérieure ou égale à 20/800 dans l'œil pour l'œil controlatéral

Critères de non-inclusion :

- Antécédent de photocoagulation subfovéale au laser thermique
- Antécédent d'atrophie ou de cicatrice subfovéale
- Atrophie ou de cicatrice subfovéale > 25% du total de la taille des lésions
- Antécédent de plus de 1 cure de traitement par thérapie photodynamique (PDT) par vertéporfine
- Antécédent de traitement par PDT par vertéporfine inférieur à 8 semaines ou supérieur à 13 semaines avant l'angiographie initiale
- Chirurgie de la cataracte prévisible dans les 2 années après inclusion
- Néovascularisation choroïdienne non liée à une DMLA
- Utilisation d'un traitement concomitant de la DMLA ayant inclus la PDT par vertéporfine, excepté pour les formes à prédominance visible
- Rétinopathie diabétique et troubles cardiovasculaires sévères
- Troubles sévères de la fonction hépatique ou rénale

Groupes et traitements :

Dans la 1^{ère} phase de l'étude (54 semaines), les patients ont été répartis en 4 groupes : 3 groupes traités par pegaptanib aux doses de 0,3 mg (dose retenue par l'AMM), 1 mg ou 3 mg par œil et 1 groupe témoin recevant une injection simulée.

² Evangelos S. et al. for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration : *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.

³ VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Year 2 Efficacy Results of 2 Randomized Controlled Clinical Trials of Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration : *Ophthalmol* 2006;113:1508-521

Les patients ont été traités par injection de pegaptanib ou par simulation d'injection toutes les 6 semaines pendant 48 semaines (soit 9 traitements). L'évaluation des patients a été effectuée après 54 semaines.

Dans la phase d'extension à 102 semaines, les patients initialement traités par pegaptanib ont été randomisés entre l'arrêt du traitement ou sa poursuite (1:1) et les patients initialement sous injections simulées ont été randomisés dans un des 5 groupes suivants : pegaptanib 0,3 mg, 1 mg, 3 mg, arrêt du traitement, poursuite des injections simulées (1 :1 :1 :1 :1).

Durant les 102 semaines de l'étude, quel que soit le groupe, les patients ayant des lésions visibles pouvaient être traités par PDT par vertéporfine selon l'avis du médecin (en insu).

Critère de jugement principal :

1^{ère} phase de l'étude :

Proportion de patients ayant perdu moins de 15 lettres (3 lignes) sur l'échelle d'acuité visuelle ETDRS à 54 semaines depuis l'évaluation initiale (semaine 0).

2^{ème} phase de l'étude :

Les critères de jugement incluaient :

- la variation moyenne de l'acuité visuelle entre les semaines 54 et 102 ;
- la proportion de patients ayant perdu moins de 15 lettres (3 lignes) depuis la semaine 0 jusqu'à la semaine 102 .

Analyse statistique :

L'analyse du critère principal a été effectuée sur la population des patients avec données initiales complètes et ayant reçu le traitement en aveugle. Les arrêts prématurés de l'étude ont été analysés avec extrapolation de la dernière évaluation (LOCF).

Résultats :

➤ **Caractéristiques des patients à l'inclusion**

Acuité visuelle de l'œil étudié (échelle ETDRS) :

Acuité visuelle (nombre de lettres sur l'échelle ETDRS)	Pegaptanib			
	0.3 mg	1 mg	3 mg	Injection simulée
EOP1004				
Nombre de patients	144	146	143	145
Moyenne	52.5	50.5	52.1	54.0
Médiane	56.0	52.0	54.0	55.5
Extrêmes	23-74	19-73	14-73	27-74
EOP1003				
Nombre de patients	151	155	153	153
Moyenne	53.0	50.9	50.1	51.3
Médiane	54.0	51.0	51.0	53.0
Extrêmes	11-75	22-77	22-76	21-75

Sur l'ensemble des 2 études, la répartition des sous-types de néovascularisation de la DMLA a été la suivante :

- 25% des patients avec lésions à prédominance visible
- 39% des patients avec des lésions occultes sans néovaisseaux visibles
- 36% des patients avec des lésions à peine visibles.

En moyenne, 5% des patients dans l'étude EOP1003 et 13% dans l'étude EPO1004 avaient reçu un traitement antérieur par PDT par vertéporfine.

➤ Résultats après 54 semaines

Dans l'ensemble des groupes de patients traités, les patients ont reçu en moyenne 8,4 à 8,6 injections, sur un total de 9 injections prévues lors de la première année.

Les résultats suivants sont donnés uniquement pour la dose validée par l'AMM (0,3 mg/œil).

Le % de patients ayant eu un traitement par PDT durant l'étude a été de 13% sous pegaptanib 0,3 mg et de 16% dans le groupe contrôle pour l'étude EOP1003 et de 26% sous pegaptanib 0,3 mg et de 35% dans le groupe contrôle pour l'étude EOP1004.

Dans chacune des études, comme dans l'analyse combinée, la proportion de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle sur l'échelle ETDRS après 54 semaines a été significativement plus importante dans le groupe pegaptanib 0,3 mg que dans le groupe témoin. Les valeurs observées ont été du même ordre dans les 2 études :

- EOP1003 : 73% sous pegaptanib 0,3 mg versus 59% avec l'injection simulée ($p=0,0105$)
- EOP1004 : 67% sous pegaptanib 0,3 mg versus 52% avec l'injection simulée ($p=0,0031$)

Selon l'analyse combinée, le taux de répondeurs a été de 70% sous pegaptanib 0,3 mg versus 55% avec l'injection simulée, soit une différence absolue de 15%.

➤ Résultats après 102 semaines

Variation moyenne de l'aire sous la courbe de l'acuité visuelle (AC) :

	Variation par rapport à la semaine 0		Variation par rapport à la semaine 54	
	Pegap. 0,3 mg->0,3 mg (n = 133)	Stratégie habituelle* (n = 107)	Pegap. 0,3 mg->0,3 mg (n = 133)	Pegap. 0,3 mg -> arrêt (n = 132)
Semaine 54 :				
Variation AC (écart type)	-4,54 (1,18)	-8,16 (1,32)		
p	0,0129			
Semaine 102 :				
Variation AC (écart type)	-5,88 (1,33)	-11,24 (1,49)	-0,60 (0,61)	-3,04 (0,60)
p	0,0012		0,0041	

* : ce bras rassemble en fait les patients sous injection simulée dans la 1^{ère} phase et qui ont soit poursuivi l'injection simulée, soit arrêté les injections simulées dans la 2^{ème} phase de l'étude.

Après 102 semaines, la perte de l'acuité visuelle moyenne des patients ayant arrêté le traitement à la semaine 54 a été significativement plus importante que celle des patients qui ont poursuivi le traitement : -3,04 lettres versus -0,60, soit une différence de 2,44 lettres.

La proportion de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle sur l'échelle ETDRS par rapport à l'état initial a été significativement plus importante chez les patients qui ont poursuivi le traitement par pegaptanib 0,3 mg jusqu'à 102 semaines (n=133) que chez ceux qui ont arrêté le traitement après 54 semaines (n=132), avec un taux de répondeurs de 84,2% sous pegaptanib versus 71,9% dans le groupe ayant arrêté traitement, soit une différence absolue de 12,3% ($p=0,0439$).

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Chez les patients des études EOP1003 et EOP1004 traités par 0,3 mg de pegaptanib pendant 1 an, les effets indésirables observés ont été principalement oculaires et jugés comme liés au traitement par MACUGEN, principalement à la procédure d'injection. En effet, 84% des patients ont eu un événement indésirable jugé par les investigateurs comme étant lié à la procédure d'injection, 3% des patients ont eu un événement indésirable grave potentiellement lié à la procédure d'injection et 1% ont eu un événement indésirable qui a entraîné l'arrêt du traitement et qui était potentiellement lié à la procédure d'injection. Vingt sept pour cent des patients ont eu un événement indésirable jugé comme lié au pegaptanib. Deux patients (0,7%) l'événement potentiellement liés au pegaptanib était grave : il s'agissait

chez l'un d'un anévrisme aortique et chez l'autre d'un décollement de rétine avec hémorragie rétinienne ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Les événements indésirables oculaires les plus fréquents ont été les suivants : douleur oculaire, corps flottants dans le vitré, kératite ponctuée, cataracte iatrogène, perte d'acuité visuelle, opacités dans le corps vitré, inflammation de la chambre antérieure, élévation de la pression intra-oculaire (PIO) et troubles visuels. Les élévations de la pression intra-oculaires légères ou plus importantes (>10 mmHg chez 6-11% des patients) consécutives à l'injection intravitréenne étaient prévisibles et ont été traitées.

Les événements indésirables oculaires graves rapportés chez les patients traités par MACUGEN comprennent des endophtalmies (12 cas, 1%) , des hémorragies réiniennes (3 cas, <1%), des hémorragies vitréennes (2 cas, <1%) et des décollements de la rétine (4 cas, <1%). Ces événements ont été jugés liés à la procédure d'injection.

Les résultats de tolérance au cours de la 2^{ème} année de traitement n'ont pas modifié le profil de tolérance.

Dans le cas des endophtalmies, un amendement au protocole d'injection (utilisation d'un champ stérile similaire à celui utilisé en routine pour la chirurgie intraoculaire et administration d'un antibiotique local en pré-injection) a été introduit après la 1^{ère} année de traitement. Le taux d'endophtalmies est passé de 0,16% (12 cas/7545 injections) la 1^{ère} année à 0,10% (4 cas/4091 injections) au cours de la 2^{ème} année de traitement.

Données complémentaires :

Les données issues de 14 autres études cliniques (année 2005) et post-commercialisation ont mis en évidence des événements indésirables nouveaux : 1 cas de syndrome de Stevens-Johnson et de rares cas de réactions de type anaphylactique, dont l'œdème de Quincke.

Un plan de gestion de risque a été validé par les autorités européennes. Il comporte des programmes d'éducation destinés aux médecins et aux patients afin de minimiser les risques de l'injection intravitréenne, et une étude de cohorte européenne (devant inclure 80 patients français). Dans cette étude, un suivi de 2 ans des patients traités par MACUGEN doit être réalisé, avec pour objectif principal l'estimation en situation réelle de l'incidence des effets indésirables oculaires.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance du pegaptanib administré par injection intravitréenne ont été étudiées dans une étude (VISION) regroupant 2 études de protocole similaire, randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus l'injection simulée. Ces études ont inclus un total de 1190 patients atteints de DMLA humide avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire, à prédominance visible (25%), à peine visible (36%) ou occulte sans lésion visible (39%). La taille des lésions allait jusqu'à des surfaces de 12 aires de disque optique pour lesquelles jusqu'à 50% pouvaient être compliquées d'une hémorragie sous-rétinienne et/ou jusqu'à 50% de cicatrice fibrotique ou de lésions atrophiques. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement antérieur par PDT par vertéporfine. L'acuité visuelle de l'œil traité devait être comprise entre 20/40 et 20/230 sur l'échelle ETDRS. Les patients ont été répartis en groupes : 3 groupes traités par pegaptanib 0,3 mg, 1 mg et 3 mg et 1 groupe contrôle recevant une injection simulée. Seule la dose 0,3 mg a été retenue par l'AMM. Les patients ont été traités par une injection toutes les 6 semaines pendant 48 semaines et évalués à 54 semaines en termes de proportion de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle sur l'échelle ETDRS (critère principal de jugement).

Après 54 semaines, la proportion de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle sur l'échelle ETDRS a été plus importante dans le groupe traité par pegaptanib 0,3 mg (n=294) que dans le groupe témoin (n=296) avec un taux de répondeurs de 70% sous

pegaptanib 0,3 mg versus 55% sous injection simulée, soit une différence absolue de 15% (analyse combinée). Cet effet, quoique statistiquement significatif, peut être considéré comme cliniquement modéré.

Les 2 études ont été prolongées à 2 ans, après une nouvelle randomisation des patients vers la poursuite du traitement ou son arrêt. Les objectifs de cette phase étaient de déterminer si la poursuite des injections au-delà de 2 ans était nécessaire pour maintenir le bénéfice clinique et d'étudier la tolérance à long terme.

A l'issue des 2 ans d'étude, le taux de répondeurs par rapport à l'état initial a été significativement plus important chez les patients qui ont poursuivi le traitement par pegaptanib 0,3 mg (n=133) que chez ceux qui ont arrêté le traitement à 1 an (n=132) avec un taux de répondeurs de 84,2% sous pegaptanib versus 71,9% dans le groupe ayant arrêté traitement, soit une différence absolue de 12,3% (p=0,0439).

Cependant, l'interprétation de ces résultats doit être prudente dans la mesure où 13 à 35% des patients en fonction des groupes dans les 2 études ont été traités aussi par PDT par vertéporfine durant l'étude.

Après 1 an de traitement, les effets indésirables ont été principalement oculaires et, pour la plupart, liés à la procédure d'injection (84%). Des effets indésirables oculaires graves ont été rapportés comprenant des endophtalmies (1%), des hémorragies rétiniennes (<1%) et des décollements de la rétine (<1%). Les résultats à 2 ans ont confirmé le profil de tolérance déterminé après la 1^{ère} année de traitement. Des données complémentaires de pharmacovigilance ont mis en évidence de rares cas de réactions de type anaphylactique (dont œdème de Quincke) ainsi qu'un cas de syndrome de Stevens-Johnson.

Un plan de gestion de risque a été mis en place afin d'estimer l'incidence en situation réelle des effets indésirables oculaires liés à l'injection intravitréenne (étude de cohorte européenne) et d'en minimiser les risques (programmes d'éducation des médecins et des patients).

Aucune étude comparant MACUGEN à VISUDYNE n'a été fournie malgré l'antériorité de l'autorisation de mise sur le marché de VISUDYNE (décision du 20 juillet 2000 modifiée le 20 mars 2001 et le 22 août 2002).

Par ailleurs, aucune comparaison indirecte n'est possible en raison des différences importantes entre les patients inclus dans les études ayant évalué VISUDYNE et MACUGEN. En particulier, en raison de l'inclusion dans l'étude VISION d'une population comportant à la fois les formes à prédominance visible, occulte et à peine visible, (sous-type non étudié dans les études de VISUDYNE), aucune stratification des patients en fonction du sous-type de lésion n'ayant été prévue dans le protocole.

Une étude est en cours pour évaluer l'efficacité de l'association MACUGEN + VISUDYNE versus MACUGEN seul. En absence de bras comparateur VISUDYNE seul, cette étude ne permettra pas de valider une comparaison MACUGEN versus VISUDYNE.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité en France chez les patients de plus de 50 ans. Parmi les formes sévères de la DMLA, les formes exsudatives ou néo-vasculaires sont celles qui sont responsables du plus grand nombre de baisse d'acuité visuelle sévère.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la pathologie.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par la DMLA exsudative de type rétro-fovéolaire est modéré.

L'amélioration de la prise en charge de la DMLA constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO).

Au vu des données disponibles, l'impact attendu de MACUGEN sur la morbidité liée à la DMLA n'est pas quantifiable compte tenu :

- de l'absence de données permettant d'estimer l'impact en termes de handicap évité,
- de l'absence de comparaison directe avec VISUDYNE dans les indications communes aux deux médicaments,
- de l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intra-vitréennes et des interrogations sur les critères du retraitement.

Les données disponibles sont ainsi insuffisantes pour présumer que MACUGEN apportera une réponse supplémentaire au besoin de santé publique par rapport à Visudyne dans leurs indications communes.

Cependant, dans les situations pour lesquelles le besoin thérapeutique est actuellement non couvert, en particulier dans les formes avec néo-vascularisation à peine visible, MACUGEN pourrait apporter une réponse partielle au besoin. Cette réponse est conditionnée par :

- le repérage et la caractérisation des néovaisseaux choroïdiens, qui en pratique sont difficiles à réaliser ;
- la maîtrise et le strict respect de la procédure d'injection afin de limiter la survenue d'événements indésirables locaux graves.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour MACUGEN.

L'efficacité et la tolérance de MACUGEN ont été étudiées dans une étude ayant inclus uniquement des patients atteints de DMLA avec néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire. Chez ces patients, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est considéré comme modéré.

Dans les formes rétrofovéolaires de la DMLA exsudative, MACUGEN est un traitement de première intention chez les patients avec NVC à peine visible et représente une alternative thérapeutique chez les patients ne pouvant être traités par VISUDYNE.

Le service médical rendu par MACUGEN est important dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire.

En l'absence de données d'efficacité et de tolérance de MACUGEN dans la DMLA exsudative non-rétrofovéolaire, la commission ne peut se prononcer sur le service médical rendu par MACUGEN dans ce type d'atteinte.

4.2. Amélioration du service médical rendu

MACUGEN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à VISUDYNE dans les indications communes aux deux spécialités.

MACUGEN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative rétrofovéolaire ne relevant pas des indications de VISUDYNE, notamment dans les formes avec néovascularisation choroïdienne à peine visible.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement des formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser ne s'adresse qu'aux formes extrafovéolaires. En présence de NVC rétrofovéolaire, la photocoagulation par laser n'est pas possible et la photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine comme agent photosensibilisant peut être utilisée.

Depuis la mise sur le marché de VISUDYNE, l'efficacité d'anti-VEGF administrés en injections intravitréennes a été reconnue dans le traitement de la DMLA exsudative : pegaptanib, bevacizumab et ranibizumab. Actuellement, seul le pegaptanib (MACUGEN) a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France (31 janvier 2006) dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire (humide, exsudative) de la DMLA ». Le bevacizumab (AVASTIN) est utilisé en dehors du cadre de son AMM et le ranibizumab (LUCENTIS) est en cours d'évaluation par l'EMA.

Il n'existe pas à ce jour de recommandations sur la stratégie thérapeutique du traitement de la DMLA exsudative. Les données actuelles, bien que suggérant une efficacité du même ordre, ne permettent pas de situer clairement les places respectives de VISUDYNE et de MACUGEN dans la stratégie thérapeutique. Cependant, le traitement par VISUDYNE est toujours considéré comme le traitement de référence.

Pour lors, les experts proposent une approche au cas par cas en tenant compte non seulement de la caractérisation des lésions néovasculaires (angiographie, tomographie à cohérence optique), de leur topographie et des contre-indications éventuelles, mais aussi de la capacité des patients à accepter l'un ou l'autre de ces traitements.

En l'absence d'indication de VISUDYNE, notamment dans les formes avec NVC rétrofovéolaire à peine visible, MACUGEN peut être prescrit en première intention.

Parallèlement au traitement par VISUDYNE en monothérapie, les experts signalent que des traitements combinés sont de plus en plus utilisés associant VISUDYNE à la triamcinolone (KENACORT) en injections intravitréennes (indication hors AMM) ou à un anti-VEGF en injections intravitréennes (des études randomisées sont en cours).

4.4. Population cible

La population cible de MACUGEN est définie par les patients atteints de DMLA avec néovascularisation choroïdienne (DMLA exsudative) dont la localisation est rétrofovéolaire.

Pour estimer la population cible de MACUGEN, l'approche par l'incidence a été préférée à la prévalence dans la mesure où ce sont les cas nouvellement diagnostiqués qui seront susceptibles de bénéficier d'un traitement.

Une étude récente (Korobelnik J.-F. et al., 2006) a estimé l'incidence annuelle du nombre d'yeux atteints de DMLA traitables en France, grâce à un modèle de Markov spécifiquement

développé afin de tenir compte de la mortalité, de la durée de traitement, de l'âge moyen du diagnostic et de la probabilité de l'apparition d'une DMLA dans le second œil. Les données utilisées dans le modèle sont issues d'une revue exhaustive de la littérature. Pour estimer le taux d'incidence annuelle de DMLA dans le premier œil, les résultats de l'étude Rotterdam (van Leeuwen R. et al., 2003) ont été retenus, puis standardisés sur l'âge (méthode de standardisation directe à partir des données des Nations Unies).

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

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

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

La population des patients atteints de DMLA exsudative pouvant bénéficier d'une amélioration du service médical rendu par MACUGEN dans la prise en charge habituelle des patients sont ceux ayant des néovaisseaux rétrofovéolaires à peine visibles.

Selon l'étude EDEN fournie par le laboratoire (Etude descriptive Epidémiologique des Néovaisseaux associés à la DMLA : étude soumise à publication), la répartition des différents types de lésions à localisation rétrofovéolaire est la suivante :

- NVC à prédominance visible : 20%
- NVC à peine visible : 10%
- NVC occultes : 70%.

Ainsi, le nombre d'yeux atteints de DMLA exsudative rétrofovéolaire à peine visible traitables par an se situerait entre 3.700 et 3.900.

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 revoir la spécialité à la lumière des résultats de l'étude de cohorte européenne demandée dans le plan de gestion de risque. Cette étude prévoit un suivi de 2 ans des patients traités par MACUGEN (dont 80 patients français), avec pour objectif principal l'estimation en situation réelle de l'incidence des effets indésirables oculaires.

4.5.1. Périmètre de remboursement et posologies correspondantes

La commission recommande le remboursement de MACUGEN dans le traitement de la DMLA avec néovascularisation choroïdienne uniquement dans les formes rétrofovéolaires et à la posologie validée par l'AMM.

4.5.2. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.3. Taux de remboursement

65%

4.5.4. Médicament d'exception

La commission recommande de donner à MACUGEN un statut de médicament d'exception. Une fiche d'information thérapeutique précisera le périmètre de remboursement et la posologie correspondante de même que les conditions de mise sous traitement, de suivi des patients et d'arrêt du traitement par MACUGEN.