Étapes méthodologiques d'élaboration du projet de recherche médico-économique évaluant les traitements anti-VEGF dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

Sophie Bryselbout

▶ **To cite this version:**

Sophie Bryselbout. Étapes méthodologiques d'élaboration du projet de recherche médico-économique évaluant les traitements anti-VEGF dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Organes des sens. 2018. dumas-02073942

HAL Id: dumas-02073942

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02073942

Submitted on 20 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DE MEDECINE D'AMIENS

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
Spécialité : Ophtalmologie
Année 2018
N°2018-68

Étapes méthodologiques d'élaboration du projet de recherche médico-économique évaluant les traitements anti-VEGF dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Présentée et soutenue publiquement le 2 juillet 2018

Par Sophie BRYSELBOUT

Présidente du Jury : **Madame le Professeur Solange MILAZZO**

Membres du Jury : **Monsieur le Professeur Olivier GANRY**
Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN
Monsieur le Professeur Cyril PAGE
Madame le Docteur Véronique PROMELLE

Directrice de Thèse : **Madame le Professeur Solange MILAZZO**

REMERCIEMENTS

À mon maître, présidente du jury et directrice de thèse,

Madame le Professeur Solange MILAZZO,
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
(Ophtalmologie)
Chef de service d'Ophtalmologie
Pôle des 5 sens

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ma soutenance de thèse.
Je tenais à vous remercier pour l'enseignement de grande qualité dont j'ai pu bénéficier à vos cotés tout au long de mon internat.
Que ce travail soit le reflet de ma vive reconnaissance et de mon profond respect.

À mes juges,

Monsieur le Professeur Olivier GANRY,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Épidémiologie, Économie de la santé et Prévention)

Responsible du service d'Épidémiologie, hygiène hospitalière et santé publique

Pôle "Biologie, pharmacie et santé des populations"

Professeur,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail.

Vos compétences permettront d'avoir un regard specialisé.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de tous mes remerciements.

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Anatomie et cytologie pathologique)

Professeur,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre enseignement lors de mon semestre d'Anatomie et cytologie pathologique.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

Monsieur le Professeur Cyril PAGE,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(ORL)

Professeur,

Je suis très honoree que vous ayez accepté de juger ce travail.

Soyez assure de ma sincere reconnaissance et de tous mes remerciements.

Madame de Docteur Véronique PROMELLE,

Praticien Hospitalier

(Ophtalmologie)

Je tiens à te remercier pour ton enseignement, ta disponibilité, tes conseils et ta gentillesse.

J'ai beaucoup apprecié travailler à tes côtés.

Soit assurée de ma plus grande estime et de ma sincère gratitude.

A ma famille, mes amis, mes collègues,

À mes **parents**, qui ont toujours m'ont encouragée et supportée toutes ces années. Merci d'être toujours présents, et de nous avoir transmis le sens de la famille, de l'ouverture d'esprit, des voyages et tant d'autres choses. Je ne serais pas ici aujourd'hui sans votre soutien.

À mes frères, **Julien** toujours présent pour sa « petite sœur » et **Renaud**, ce n'était finalement pas si mal un petit frère ! Et à tous ces futurs cousins cousines !

À **Danièle** qui sera bientôt arrière grand-mère, à **Claire, Jean** et **André**. Merci pour tous ces souvenirs gravés en moi.

À **Céline** et **Denis**, **Philippe** et **Brigitte** d'être la aujourd'hui pour ce grand jour.

À **Xavier**, ma moitié, merci de nous faire vivre tant de belles choses, nous serons bientôt une famille et rien ne me rend plus heureuse !

À **Sophie**, tu as toujours été présente pour moi depuis de nombreuses années. Parce que blonde et brune vont de paire et que malgré la distance on restera toujours aussi complice et que l'on pourra toujours compter l'une sur l'autre quoi qu'il arrive.

À **Jeanne**, de copines de voyage on est devenu des copines pour la vie ! Merci de toujours m'accueillir à bras ouvert dans la coloc avec **Kevin.**

À **Julia**, une belle amitié est née pendant notre internat ! Beaucoup de bons souvenirs et encore beaucoup à venir avec **Rémi** !

À **Sophie**, on porte le même prénom parce qu'on allait surement jamais se rencontrer et finalement je suis une de tes témoins pour ce grand jour avec **Benoit**. Quand le destin s'en mêle !

À **Lisa**, et ces moments bons moments passés ensemble à la coloc !

À mes co-internes et amis: **Camille, Romain, Claire, Marine, Allan, Sarah, Maxence, Orlane** et tous les autres, ces années passées à vos côtés m'ont permis de passer un internat inoubliable.

À la B12 et ses minorités : **Aline, Camille, Marie, Mélina** et **Pierre**. Merci pour ce super externat et ces week-end retrouvailles ! Plus qu'à réserver le prochain !

À mes deux élèves de conf préférés ex-aequo : **Thomas** et **Pierre-Antoine** et leurs moitiés **Marion** et **Laura** pour tous ces bons moments passés ensemble !

Merci à toute l'équipe d'Anapath de m'avoir accueillie pendant un semestre. Merci à **Jean-René** et **Guillaume** d'avoir passé des après midi en chanson et en « Chut » !

À toutes ces rencontres faites pendant cet internat : **Chloé**, tant de bonnes soirées passées à Beauvais autour d'une bonne bière ! **Angie** mon binôme d'Anapath ! **Amayelle** ma coloc de Senlis !

Merci à tous les chefs du CHU d'Amiens, des CH Creil, Saint-Quentin et Beauvais. Je vous remercie pour votre bienveillance et tout ce que vous m'avez appris tout au long de mon internat.

Merci à toute l'équipe de la consultation et du bloc opératoire ! Travailler à vos cotés dans la bonne humeur est tout simplement un bol d'air frais tous les jours !

Table des matières

Abréviations **3**

Introduction **4**

La Dégénerescence Maculaire liée à l'Age **4**

Données épidémiologiques 4

Rappels anatomiques 6

Formes cliniques 9

La Pathogénie 11

Les Traitement anti-VEGF 13

Le Contexte socio-économique **15**

Données socio-économiques 15

La Recommandation Temporaire d'Utilisation 17

Evolution des cotations 17

Hypothèse de travail **18**

Objectif de ce travail **19**

Matériel et Méthodes **20**

Résultats **24**

Lettre d'intention **24**

Protocole de Recherche Médico-Economique Initial **25**

Choix de l'objectif principal 25

Choix des objectifs secondaires 25

Choix du modèle et analyse statistique 26

Calcul des effectifs 26

Choix de l'analyse économique 27

Calcul des coûts 27

Déroulement de la recherche 28

Circuit pharmaceutique 28

Evaluation budgétaire 29

Protocole de Recherche Final **29**

Choix de l'objectif principal 30

Choix des stratégies à évaluer 30

Choix du modèle 31

Choix des objectifs secondaires 31

Étude de type micro-costing 31

Calcul des effectifs 32

Étude de qualité de vie et d'évaluation des coûts liés à la prise en charge 32

Mesure de la qualité de vie 32

Calcul des effectifs 33

Calcul des coûts 33

Déroulement de la recherche 33

Circuit pharmaceutique et Evaluation budgétaire 35

Discussion **37**

Conclusion **46**

Annexe **47**

Annexe 1 : Grille d'Amsler **47**

Bibliographie **48**

Abréviations

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARMS :	Age Related Maculopathy Susceptibility
CFH :	Complement Factor H
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
DGOS :	Direction Générale de l'Offre de Soins
DMLA :	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
EQ-5D :	EuroQol-5D
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GHS :	Groupe Homogène de Séjour
HAS :	Haute Autorité de Santé
HT :	Hors Taxes
HUI :	Health Utility Index
IVT :	Injection Intra-Vitréenne
MLA :	Maculopathie Liée à l'Age
NEI-VQF :	National Eye Institute Visual Function Questionnaire
PEDF :	Pigment Epithelium Derived Factor
PRME :	Projet de Recherche Médico-Économique
QALY :	Quality-Adjusted Life Year
RTU :	Recommandation Temporaire d'Utilisation
TTC :	Toutes Taxes Comprises
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) est une maladie chronique dégénérative et irréversible de la rétine (1), touchant la macula qui est responsable de la vision précise. Elle est la première cause de cécité légale après 50 ans dans les pays industrialisés (2) et est responsable de 8,7% des cécités légales dans le monde (3). Elle évolue vers une perte de la fonction visuelle centrale compromettant les activités quotidiennes et réduisant la qualité de vie.

La Maculopathie Liée à l'Age (MLA) est une forme précoce de la maladie pouvant rester stable pendant plusieurs années, ou évoluer vers des formes de DMLA atrophiques ou exsudatives (néovasculaires) qui s'accompagnent d'une baisse d'acuité visuelle majeure (4).

Les coûts liés au traitement de la DMLA néovasculaire, représentent une part non négligeable du budget de la Sécurité Sociale de nos jours. Cela s'explique par le coût des traitements et par le fait que, pour la majorité des patients, cette pathologie nécessite un traitement régulier.
La prévalence de cette pathologie et le vieillissement de la population ne vont faire qu'accroître les dépenses de santé liées à la prise en charge de la DMLA.

Le coût des traitements est donc un argument majeur dans le choix des molécules, si celles-ci ont une efficacité comparable.

La Dégénerescence Maculaire liée à l'Age

Données épidémiologiques

D'après The European Eye Study (5), la MLA aurait une prévalence de 36,5% chez les individus de plus de 65 ans. Dans la littérature internationale, l'incidence d'apparition à 15 années de suivi d'une MLA serait de 15% chez les patients de 50 ans ou plus. Elle augmenterait avec l'âge et atteindrait 24% des patients de plus de 75 ans (6). Au cours du suivi, 23% des patients atteints de MLA évolueraient vers une DMLA évoluée de forme atrophique ou exsudative (7).

Selon une étude européenne incluant 42080 patients, la prévalence de la DMLA non évoluée augmenterait avec l'âge et atteindrait 3,5% des patients âgés de 55 à 59 ans, 13,2% des patients âgés de plus de 70 ans et 17,6% des patients de plus de 85 ans. La DMLA évoluée, de forme atrophique ou néovasculaire, concernerait respectivement 0%, 3% et 9,8% de ces mêmes tranches d'âges (8). Les patients originaires du nord de l'Europe présenteraient plus de DMLA néovasculaire. Selon The European Eye Study (5), la prévalence de la DMLA de forme néovasculaire serait de 2,3% tandis que la forme atrophique serait de 1,2%. Les DMLA évoluées unilatérales et bilatérales auraient respectivement une prévalence de 3,3% et 1,4%.

D'après la littérature internationale, la DMLA évoluée de forme atrophique ou néovasculaire aurait une incidence à 15 années de suivi de 3 à 4% chez les patients de 50 ans ou plus (2),(7),(9). La forme atrophique incluant 1,2 à 1,9% des patients et la forme exsudative 1,8 à 2,5% (10). Cette incidence se majore avec l'âge, elle atteindrait 10,5% des patients de plus de 75 ans (5),(6).

Selon une méta-analyse internationale récente (11), la prévalence globale de la DMLA serait de 8,7% dont 0,4% d'atteinte évoluée. La DMLA non évoluée serait plus fréquente dans la population européenne (11,2%) par rapport à la population asiatique (6,8%) et africaine.

D'après ces données, il est estimé que 2,5 millions des Européens de plus de 65 ans seraient atteints de DMLA, dont 1,1 millions présenteraient une forme bilatérale.

Le suivi des cohortes, au cours des vingt dernières années, met en évidence une tendance à la diminution de la prévalence de la DMLA (8). De plus l'incidence de la cécité légale diminue suite à l'avènement de nouvelles thérapeutiques. Les patients présentent une amélioration de l'acuité visuelle finale dans le traitement des DMLA néovasculaires (12). Cependant, en lien avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'espérance de vie, le nombre de patients atteints de DMLA augmenterait de 50 % d'ici à 2020 dans les pays industrialisés (13), touchant près de 198 millions d'individus parmi la population mondiale en 2020 et 288 millions en 2040 (3). En France, la DMLA atteindrait plus de 1.2 millions de cas en 2020 (14).

En 2010, parmi les 32,4 millions de déficients visuels dans le monde (défini par une acuité visuelle inférieure à 3/60 sur l'échelle de Snellen), 2,1 millions sont dus à une maladie maculaire (11).

Selon une étude (15), 85% des patients atteints de DMLA auraient une acuité visuelle supérieure à 6/12, 13% une acuité visuelle comprise entre 6/12 et 6/60, et 2% une acuité visuelle inférieure à 6/60 dont 1,1% présenteraient une cécité légale.
La prévalence de la déficience visuelle serait de 13,7% pour les DMLA précoces et 27,4% pour les formes évoluées (15).

La DMLA est une atteinte tardive multifactorielle, qui apparaît sur un terrain génétiquement prédisposé. Elle est également influencée par des facteurs phénotypiques et environnementaux (7).
Des études épidémiologiques ont montré que certains facteurs de risques sont associés au développement d'une DMLA : l'âge, le sexe, l'ethnie, le tabac, le régime alimentaire (riche en graisses saturées, en cholestérol et pauvre en acide gras poly insaturés et vitamines anti oxydantes) (16), l'exposition à la lumière bleue ainsi que des facteurs génétiques (17). Les femmes auraient une prévalence plus forte pour la DMLA (9), notamment pour la forme bilatérale (2). L'incidence à 5 ans de l'évolution vers une forme néovasculaire serait deux fois plus importante chez la femme (6),(7). En revanche, il n'a pas été montré de différence ethnique significative concernant la prévalence de la néo-vascularisation (3).

Quand on interrogeait la population, 70% des adultes n'avaient pas entendu parler de la DMLA comme d'une pathologie individualisée et seulement 2% des adultes savaient que la DMLA était la première cause de baisse d'acuité visuelle sévère parmi la population de plus de 50 ans dans les pays développés. Cela peut nous amener à penser que l'incidence de la DMLA peut être sous-estimée dans la population si les patients ne connaissent pas la pathologie et ses symptômes.

La prévalence de la DMLA, le vieillissement de la population, le pronostic visuel de la forme évoluée et le retentissement sur la qualité de vie font de la DMLA un problème de santé publique majeur.

Rappels anatomiques

La rétine est une fine membrane tapissant la surface interne du globe. Elle est capable de capter les rayons lumineux et de transmettre les informations visuelles au système nerveux central. D'un point de vue histologique, elle se compose de 10 couches cellulaires et est

formée de deux entités embryologiquement distinctes : la rétine neurosensorielle (interne et externe) et l'épithélium pigmentaire qui constitue la partie la plus externe de la rétine (Figure 1). La rétine neurosensorielle est composée de l'articulation de trois cellules : un photorécepteur (bâtonnet ou cône), une cellule bipolaire et une cellule ganglionnaire. Les photorécepteurs sont la partie la plus externe de la rétine neurosensorielle et sont articulés avec l'épithélium pigmentaire.

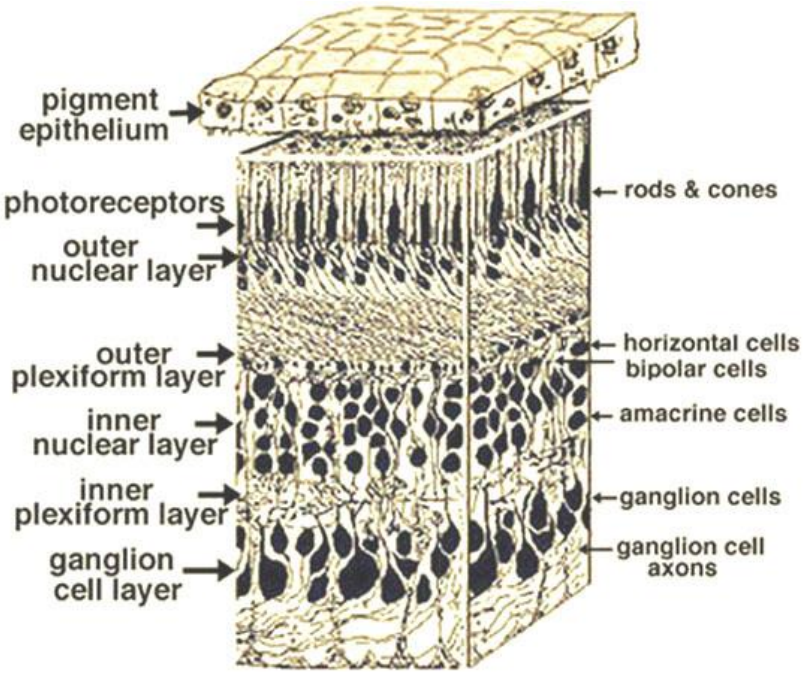


Figure 1. Couches de la rétine. (Helga Klob. Simple anatomy of the retina. 2005)

L'épithélium pigmentaire adhère à la choroïde par l'intermédiaire de la membrane de Bruch (Figure 2). La chorio-capillaire forme un réseau vasculaire très développé afin d'assurer un rôle de vascularisation et de transport des métabolites pour la couche externe de la rétine. La vascularisation rétinienne quant à elle irrigue les couches rétiniennes internes.

La région maculaire est responsable de la vision centrale, elle se compose d'une forte densité de photorécepteurs exposés directement à la lumière, les cellules bipolaires et ganglionnaires étant rejetées latéralement. Seule la chorio-capillaire assure sa vascularisation.

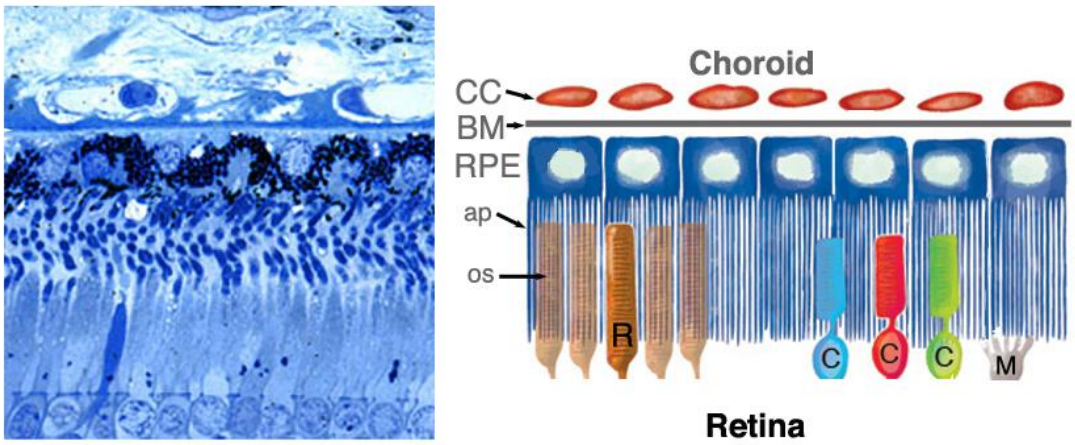


Figure 2. Coupe histologique des rapports de l'épithélium pigmentaire. Chorio-Capillaire (CC), Membrane de Bruch (BM), Epithélium Pigmentaire Rétinien (RPE), Photo-Récepteurs : Cone (C), Batonnet (B). (Olaf Strauss. The retinal pigment epithelium. 2011)

La monocouche cellulaire de l'épithélium pigmentaire est le site de la barrière hémato rétinienne externe (Figure 3) permettant le transport des métabolites, la sécrétion de facteurs de croissance, le transport épithélial, l'absorption de la lumière et la phagocytose des articles externes des photo-récepteurs afin d'assurer l'homéostasie rétinienne (Figure 4).

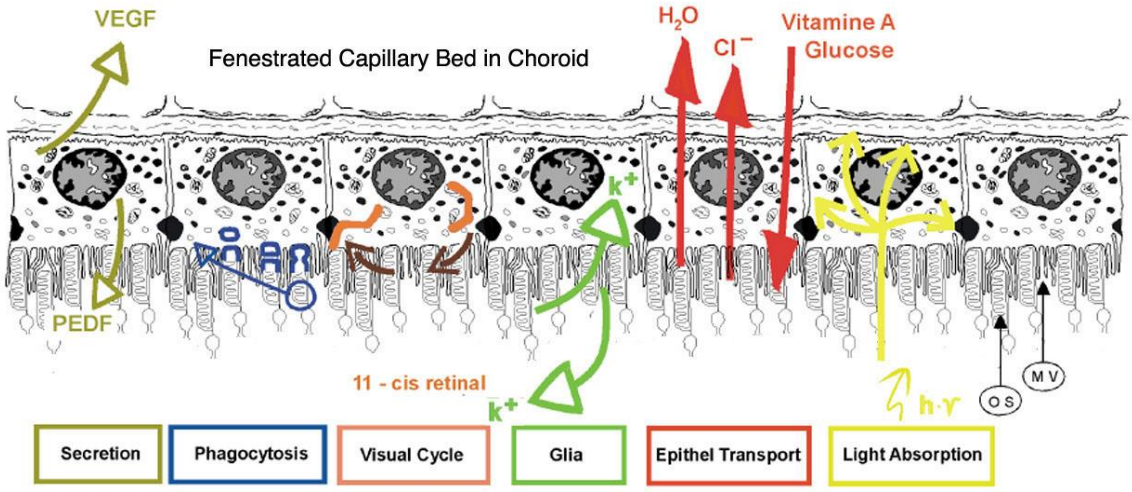


Figure 3. : Fonctions de l'épithélium pigmentaire. (Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. Physiol Rev 2005 85 :845-81)

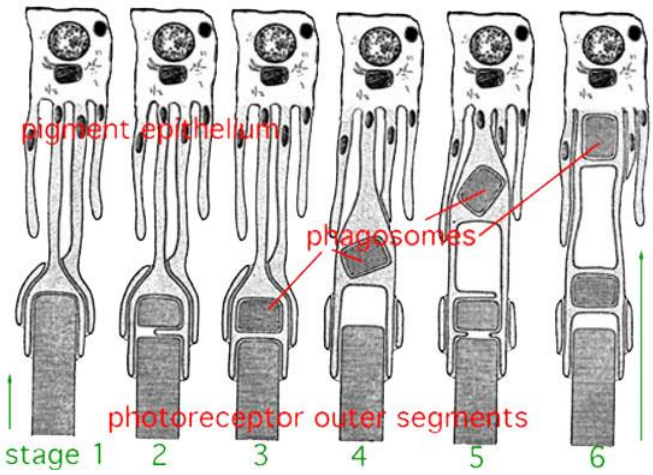


Figure 4. Étapes de phagocytose des segments externes des photo-récepteurs par l'épithélium pigmentaire. Séparation des disques externes des photo-récepteurs et phagocytose de ces débris externes par l'épithelium pigmentaire. (Helga Kolb. Photoreceptors. 2005)

L'ensemble de ces tissus constitue une unité fonctionnelle assurant l'homéostasie de la rétine. Ainsi, l'atteinte d'une seule de ces structures peut affecter le fonctionnement global et favoriser l'évolution vers une DMLA.

Formes cliniques

La MLA est une forme précoce de la maladie qui se caractérise par des druses (dépôt de matériel entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch (Figure 5)) et des remaniements de l'épithélium pigmentaire. Ces lésions peuvent rester stables pendant plusieurs années ou évoluer vers des formes tardives de DMLA atrophiques ou exsudatives. Lors du suivi des patients, la présence de druses séreux, confluents, ainsi que des anomalies de l'épithélium pigmentaire sont des facteurs de risque d'évolution vers une DMLA évoluée (4),(18).

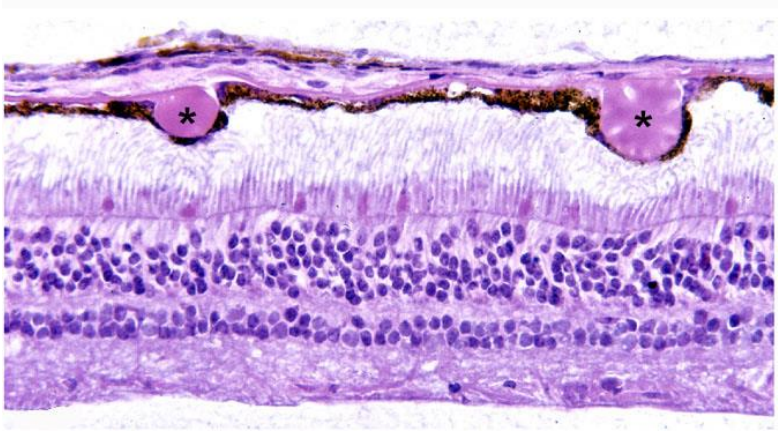


Figure 5. Coupe histologique des druses (astérisques). (Gregory S. Hageman et al. Age-Related Macular Degeneration. 2008)

La forme atrophique de la DMLA, qui est la plus fréquente, est caractérisée par une dégénérescence progressive de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs de la rétine neurosensorielle. À ce jour il n'existe pas de traitement curatif de la forme atrophique.

La forme exsudative ou néovasculaire, qui représente la forme la plus agressive, est secondaire à une angiogenèse choroïdienne ou rétinienne immature. Elle est caractérisée par la prolifération de néovaisseaux choroïdiens qui traversent la membrane de Bruch et se développent sous l'épithélium pigmentaire ou dans l'espace sous-rétinien. L'examen clinique et angiographique permet d'identifier des néovaisseaux choroïdiens visibles, occultes ou mixtes. Ils sont accompagnés d'éventuels décollements séreux rétiniens, d'hémorragies sous rétiniennes ou de décollement de l'épithélium pigmentaire. L'évolution ultime est l'apparition d'une cicatrice fibreuse dite « disciforme ».
Après deux années d'évolution, 21% des DMLA exsudatives vont évoluer vers une forme atrophique (19).

Les principaux symptômes de la DMLA, constituant le syndrome maculaire, regroupent une baisse d'acuité visuelle centrale de loin et de prés, des métamorphopsies et des scotomes centraux.

La plupart des sujets âgés ne signalent pas les éléments du syndrome maculaire, parce qu'ils estiment qu'ils font partie du processus normal de vieillissement. De plus le diagnostic de la baisse d'acuité visuelle d'un œil est le plus souvent retardé par le processus d'adaptation et d'utilisation de l'autre œil.

La DMLA est responsable, en plus d'une perte de la fonction visuelle, d'une diminution de la sensibilité aux contrastes (20).

Dans les formes sévères, l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 1/20 sur l'échelle de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), ce qui correspond à la définition de la cécité. Elle est, qui plus est, associée à une diminution de la qualité de vie (21) due à une limitation d'au moins 60% des activités quotidiennes (22). Selon une étude réalisée en 2014, avoir une DMLA ou une DMLA évoluée augmenterait, respectivement, de 3 à 13 fois les limitations dans les activités de la vie quotidienne (23) ; comme le fait de lire, conduire ou reconnaître des visages. Bien que très invalidante, la DMLA n'entraine pas une absence totale de vision car la vision périphérique reste conservée et permet de garder une certaine autonomie de vie.

De plus, la DMLA et ses traitements sont responsables de comorbidités : 31.5% de ces patients seraient sujet à une dépression (24).

La Pathogénie

Les facteurs environnementaux et génétiques identifiés dans la DMLA font intervenir les voies physiopathologiques du stress oxydatif, de l'inflammation, du métabolisme des lipides et de l'angiogénèse (17),(25). Les tissus principalement affectés par ces mécanismes physiopathologiques sont les photo-récepteurs, la membrane de Bruch, les cellules de l'épithélium pigmentaire, et la chorio-capillaire (26),(27).

La fonction de transport dans la rétine externe diminue physiologiquement avec l'âge. Dans la DMLA, ce déclin est accéléré et survient habituellement dès la sixième décennie. Ce sont les dommages oxydatifs (28) au niveau des cellules de l'épithélium pigmentaire qui semblent jouer un rôle dans l'accélération du vieillissement de la rétine.

Une des principales manifestations du vieillissement est l'accumulation d'un matériel non dégradable dénommé lipofuscine. Il s'agit d'un matériel lipido-protéique auto-fluorescent résultant de la dégradation des segments externes des photo-récepteurs. L'accumulation de la lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire diminuerait sa capacité de phagocytose et engendrerait des dépôts de matériel sous-rétinien. De plus certains composants de la lipofuscine seraient activés par la composante bleue de la lumière blanche déclenchant alors des réactions photochimiques locales qui, liées à la production de radicaux libres, seraient responsables de lésions apoptotiques de l'épithélium pigmentaire.

Le pigment xanthophylle maculaire, dont les deux composants sont la lutéine et la zéaxanthine, serait un facteur protecteur du stress oxydatif. Il agirait comme un filtre protecteur vis à vis de la lumière bleue et du stress oxydatif grâce à ces capacités anti-oxydantes. Sa diminution physiologique lors du vieillissement rétinien serait un facteur supplémentaire d'aggravation des phénomènes oxydatifs.

Plusieurs arguments sont en faveur de l'implication du métabolisme des lipides dans la pathogénie de la DMLA. Sur le plan histologique au niveau de la membrane de Bruch, un épaississement et des modifications de ses fibres d'élastine et de collagène apparaissent avec l'âge. Ceux-ci sont liés à de multiples altérations biochimiques et à de nombreux dépôts lipidiques, ayant pour conséquence une modification de la perméabilité de la membrane et de son métabolisme via une perte d'élasticité. De plus les apports en acides gras polyinsaturés dont ceux de la famille des omégas 3 auraient un rôle protecteur via un rôle anti-apoptotique et antioxydant.

Les liens entre DLMA et génétique sont connus depuis longtemps. Le risque de développer une DMLA pour un sujet ayant un parent atteint est généralement compris entre 2 et 4.
Les principaux gênes concernés sont (29): le gène ARMS2 (Age-Related Maculopathy Susceptibility 2) (30) et le gène du CFH (Complement Factor H). Ce dernier régule la cascade du complément et joue un rôle dans les voies de l'inflammation et sa mutation de augmenterait le risque d'apparition d'une DMLA de 2,5 à 6 fois et serait impliquée dans 40 à 50 % des cas (31). Cela entrainerait l'apparition d'une inflammation chronique au sein de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde, qui altérerait les cellules de l'épithélium pigmentaire et favoriserait la formation de drusen et d'atrophie rétinienne.

Les différents tissus participant à l'homeostasie rétinienne synthétisent des facteurs angiogéniques (VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)) et anti-angiogéniques (PEDF (Pigment Epithelium Derived Factor)) à l'état physiologique. Le VEGF est un facteur de croissance des cellules endothéliales. Il favorise la prolifération et la survie de ces cellules, la perméabilité vasculaire et l'inflammation oculaire (32). Chez des patients atteints de DMLA exsudative, une diminution de synthèse du facteur PEDF romprait l'équilibre local des facteurs de croissance et permettrait la formation des néovaisseaux choroïdiens via une surexpression du VEGF (33).

Il existe un lien direct entre les facteurs phénotypiques et l'expression génique (Figure 6) (25),(34). Tous ces facteurs permettent alors de déterminer un risque relatif de DMLA individualisé pour chaque patient (35).

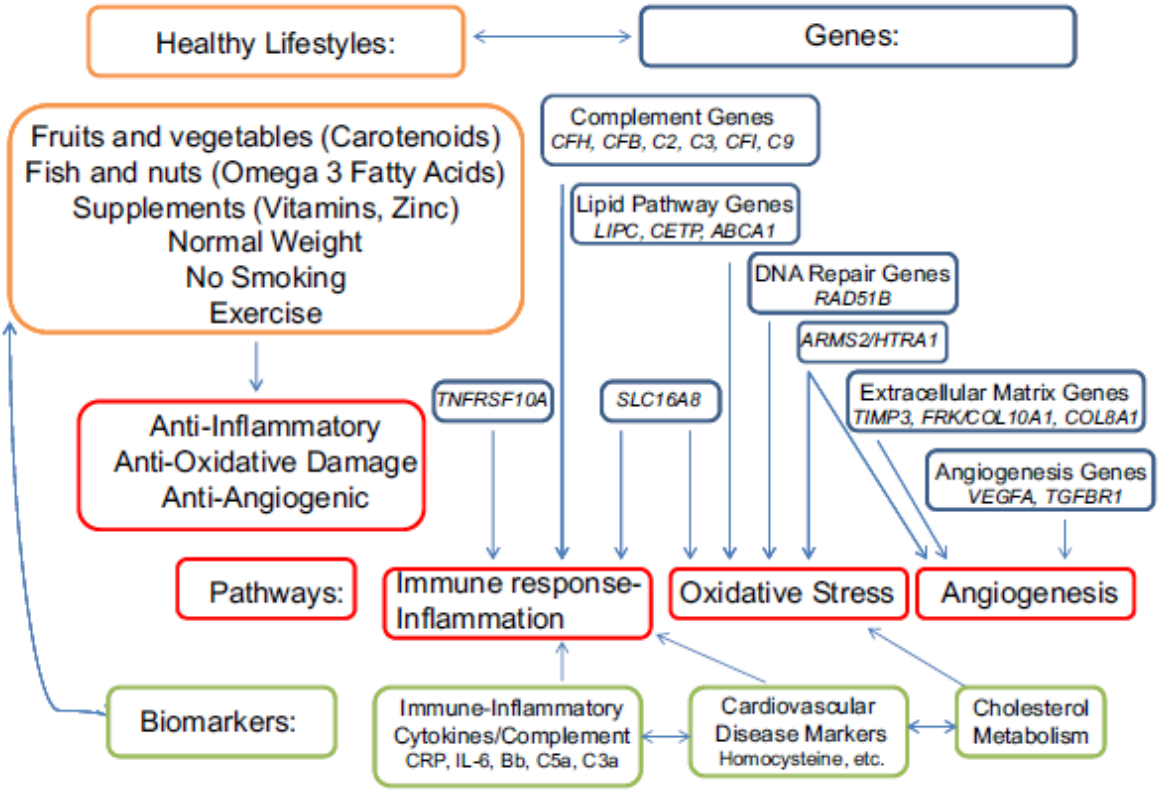


Figure 6. Lien entre les facteurs environnementaux et génétiques dans les mécanismes de la DMLA. (L. Sobrin, J.M Seddon, Progress in Retinal and Eye Research 40 (2014) 1-15)

Les Traitement anti-VEGF

Le VEGF induit le développement de la DMLA exsudative (36). De ce fait, il est la cible des nouvelles thérapeutiques depuis les années 2000. Les anti-VEGF pourraient inhiber la survie, l'activité mitotique, et la prolifération des néo vaisseaux d'une manière dose-dépendante (37). Parmi les traitements anti-VEGF utilisés aujourd'hui dans le traitement de la DMLA néovasculaire, deux bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) : Ranibizumab (Lucentis®) et Aflibercept (Eylea®). Le Bevacizumab (Avastin®) est un anti-VEGF ne bénéficiant pas de cette AMM.

Le Ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé. Il se lie avec une haute affinité aux différentes isoformes du VEGF, empêchant sa liaison à ses récepteurs, et bloquant ainsi son action. Son faible poids moléculaire (48kD) favorise sa pénétration oculaire. La dose recommandée de Ranibizumab est de 0,5 mg. Il est administré sous la forme d'injection intra-vitréenne (IVT) dans l'œil affecté en injection mensuelle jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie.

Des études de phase III (38),(39), ont évalué l'efficacité du Ranibizumab dans la DMLA néovasculaire versus placebo. Le gain d'acuité visuelle de plus de 15 lettres était, de façon significative, plus élevé chez les patients traités par Ranibizumab.

Il bénéficie d'une AMM dans le traitement de la DMLA néo-vasculaire depuis 2007. Le Ranibizumab coûte à l'heure actuelle **739,42 € Toutes Taxes Comprises (TTC).**

L'Aflibercept est une protéine de fusion recombinante composée de fragment des domaines extracellulaires des récepteurs du VEGF. Son poids moléculaire est de 115kD. La dose recommandée est de 2 mg. A l'instauration du traitement, l'Aflibercept est injecté une fois par mois pendant trois mois consécutifs suivi d'une injection tous les deux mois. Après les douzes premiers mois de traitement, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et/ou anatomiques.

Le traitement par IVT d'Aflibercept a montré sa non infériorité, versus Ranibizumab, en terme de gain de lettres sur l'échelle d'acuité visuelle ETDRS dans le traitement de la DMLA néovasculaire naïve (40) ou le switch thérapeutique après Ranibizumab (41).

Il bénéficie d'une AMM, depuis 2012, dans la DMLA néovasculaire et coûte à l'heure actuelle **731.12 € TTC**.

Le Bevacizumab est un anticorps monoclonal complet humanisé recombinant. Il se lie aux isoformes du VEGF et inhibe de ce fait ses récepteurs, à la surface des cellules endothéliales. Son poids moléculaire est de 149kD. Il est commercialisé en France depuis le 4 avril 2005. Dans le cadre de son AMM, le Bevacizumab est indiqué en cancérologie, par voie intraveineuse. Le flacon de Bevacizumab de 4ml coute **248,311 € Hors Taxes (HT).**

De multiples études ont été réalisées pour évaluer l'utilisation du Bevacizumab hors AMM dans le traitement de la DMLA néovasculaire (42),(43). La dose recommandée de Bevacizumab, dans la DMLA néovasculaire, est de 1.25 mg administrée en un traitement initial de trois IVT mensuelles (44). Malgré l'hétérogénéité des schémas de traitements, ces

études démontraient un bénéfice fonctionnel (45),(46),(47) et anatomique chez tous les patients traités. Cependant une poursuite des IVT était nécessaire, car 57.7% des patients présentaient une persistance de l'activité néovasculaire (48). Les réinjections mensuelles permettaient un maintien des résultats à 6 mois (49).

Le Contexte socio-économique

Données socio-économiques

La DMLA est reconnue en une Affection Longue Durée (ALD) hors liste, après que le médecin traitant en ait demandé sa reconnaissance. À ce titre, les patients bénéficient du remboursement à 100%, par l'Assurance Maladie, des soins en rapport avec la DMLA selon les tarifs en vigueur hors dépassements d'honoraires.

En France, de 2007 à 2012, seul le Ranibizumab avait une autorisation d'utilisation et de remboursement pour le traitement de la DMLA néovasculaire malgré la mise en évidence de l'efficacité du Bevacizumab.
Dès 2012, Marisol Touraine (Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des Femmes) avait donc souhaité réagir contre la situation de monopole dont bénéficiait ce médicament en France. Et ce avant l'obtention de l'AMM de l'Aflibercept. En effet cette situation se révélait particulièrement coûteuse pour les patients et pour l'Assurance Maladie en tenant compte du différentiel de prix des deux traitements.

Une revue de la littérature portant sur les principales études (CATT (50), IVAN (51), Biswas et al (52), Subramanian et al (53), MANTA (54) et GEFAL (55)), et incluant 2809 patients, démontrait la non-infériorité du Bevacizumab par rapport au Ranibizumab en évaluant comme critère principal le gain de plus de 15 lettres sur l'échelle d'acuité visuelle ETDRS (56). Ces études permettaient de démontrer avec une plus grande puissance l'efficacité similaire du Bevacizumab au Ranibizumab.

	CATT	IVAN	Biswas et al.	Subramanian et al.	Krebs et al.	GEFAL
Année	2012	2013	2011	2010	2013	2013
Nombre de patients	1107	628	66	22	321	501
Durée de suivi	2 ans	2 ans	2 ans	1 an	1 an	2 ans
Schéma de traitement	Continu PRN	Continu PRN	PRN	PRN	PRN	PRN

Tableau 1. Meta-analyse comparant le Ranibizumab et le Bevacizumab.

L'utilisation, par certaines équipes, du Bevacizumab hors AMM dans la DMLA néovasculaire en France, posait alors des problèmes d'ordre médico-légal et éthique ; tandis que d'autres pays européens et les Etats-Unis avaient recours au Bevacizumab.

Au cours des dernières années, le Bevacizumab a fait l'objet de nombreuses adaptations dans ses modalités de prescription et dans ses cotations en France et en Europe.

D'une part, en avril 2013, la Cour de Justice Européenne s'est positionnée quant à l'utilisation du Bevacizumab : « les principes actifs de l'Avastin® et du Lucentis® étant différents, un médecin peut, face à une pathologie donnée et se fondant uniquement sur des considérations propres à ses patients, y compris au regard des modalités d'administration d'un médicament, estimer qu'un traitement hors AMM, selon la forme galénique et la posologie qu'il estime appropriées et au moyen de l'Avastin® disposant d'une AMM communautaire, est préférable à un traitement au moyen du Lucentis® ».

D'autre part, la conjoncture liée au monopole thérapeutique et la prescription du Bevacizumab par les Etats-Unis et d'autres pays européens, dans le traitement des DMLA néovasculaire, ont incité le gouvernement français à mettre en place une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) concernant le Bevacizumab.

Cette RTU qui est en vigueur depuis septembre 2015, ne bénéficie pas de l'accord du laboratoire fabricant qui s'oppose à l'utilisation du Bevacizumab dans le traitement de la DMLA.

La Recommandation Temporaire d'Utilisation

En juin 2015, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a délivré une autorisation spécifique au Bevacizumab pour le traitement de la DMLA dans un cadre hospitalier et dans des conditions strictement encadrées.
De ce fait le Bevacizumab est, depuis septembre 2015, soumis à la parution d'une RTU dans le cadre du traitement de la DMLA de forme néovasculaire. Afin d'encadrer et de promouvoir sa prescription via la mise en place d'un protocole de suivi et d'instructions relatives à la réalisation des seringues pour IVT du médicament. Cette RTU concerne, uniquement, les pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé dûment autorisées à réaliser des préparations hospitalières injectables.

La RTU a pour objet : 1) de sécuriser la prescription d'un médicament non conforme à son AMM en vue de répondre aux besoins spéciaux d'un patient et 2) de permettre à l'ANSM d'estimer si le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du médicament est présumé favorable dans l'indication considérée. Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans cette indication. Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée de 3 ans, renouvelable. La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Malgré la RTU, le Bevacizumab reste encore peu utilisé avec une proportion de 1/600 IVT réalisées. Et seulement deux pharmacies hospitalières en France en délivrent, conformément aux normes de la RTU, dans le traitement des DMLA néovasculaires.

Evolution des cotations

L'IVT de Bevacizumab a bénéficié d'une évolution de sa tarification. Le Bevacizumab est un produit inscrit sur la liste en sus et appartenant à la réserve hospitalière. Son administration ne peut donc intervenir que dans le cadre d'une hospitalisation, en d'autres termes d'un Groupe Homogène de Séjour (GHS).
Dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A), le financement des médicaments et des dispositifs médicaux administrés aux patients lors de leur séjour à l'hôpital est pris en charge selon différentes modalités. De manière générale, l'Assurance Maladie couvre ces dépenses à hauteur des forfaits prévus par les GHS.

En premier lieu, une modification de son GHS a été mise en place. En effet, depuis le 1er mars 2016, les conditions de prise en charge du Bevacizumab, lorsqu'il est prescrit dans le cadre de la RTU, ont été modifiées, avec la création d'un GHS spécifique 399, dédié à cette modalité ambulatoire de prise en charge : « Autres interventions intraoculaires en dehors des affections sévères, en ambulatoire » avec un diagnostic principal de DMLA. Le tarif de ce GHS a été fixé, dans l'arrêté tarifs 2016, à 59,21 € pour les établissements ex-OQN (ex Objectif Quantifié National) du secteur privé et à 143,23 € pour les établissements ex-DG (ex Dotation Globale) que sont des établissements publics de santé et les établissements privés à but non lucratif participant au service public hospitalier.

D'autre part, l'arrêté du 4 mai 2016 (publié au Journal officiel du 10 mai 2016) a fixé un nouveau tarif pour la prise en charge des IVT de Bevacizumab dans le traitement de la DMLA. Le nouveau prix de la seringue de 0,10mL, préparée conformément à la RTU s'élevait alors à 100 euros TTC, contre 10 euros initialement.
Il est désormais possible de cumuler le tarif du nouveau GHS et celui de la seringue en vue d'une IVT de Bevacizumab.
Le flacon de Bevacizumab de 4ml coute 248,311 € HT, il peut être utilisé pour le conditionnement de plusieurs seringues d'IVT mais aucune étude n'a évalué à l'heure actuelle le coût de conditionnement réel des IVT de Bevacizumab en France.

En France, 700 000 IVT ont été réalisées en 2015, dont 70 à 80% dans le cadre du traitement de la DMLA.

Hypothèse de travail

Les coûts liés au traitement de la DMLA néovasculaire, sont une des premières dépenses de santé du au coût des molécules d'anti-VEGF ayant l'AMM et par le fait que, pour la majorité des patients, le diagnostic de DMLA exsudative marque le début d'une maladie chronique qui nécessite un traitement régulier par IVT afin de stabiliser l'intégrité anatomique et fonctionnelle de la rétine centrale. La prévalence de la DMLA et le vieillissement de la population ne vont faire qu'accroitre les dépenses de santé liées à sa prise en charge.

Le coût des traitements anti-VEGF, est donc un argument majeur à prendre en compte dans le choix des thérapeutiques.

Tous les ans, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), sous la direction du Ministère des Solidarités et de la Santé, lance une campagne d'appels à projet de recherche sur les soins et l'offre de soins. Ces appels à projets s'inscrivent dans les cinq programmes ministériels de recherche appliquée couvrant les champs de la recherche translationnelle, clinique, médico-économique, organisationnelle et paramédicale. Les projets de recherche sélectionnés dans ce cadre ont pour objectif l'amélioration des prises en charge des patients et celle de la performance du système de soins.

Les différentes dispositions mises en place concernant le Bevacizumab, les différentes études attestant de sa non infériorité et son coût moindre en comparaison aux autres anti-VEGF nous ont permis d'envisager la prescription de ce traitement en première intention dans la DMLA néovasculaire. Cette évolution des pratiques médicales thérapeutiques constituerait, grâce aux économies réalisées, une avancée majeure pour la pérennisation de notre système de santé, sans porter préjudice aux patients, ni altérer la qualité des soins. Cependant, l'impact médico-économique du traitement de la DMLA néovasculaire par le Bevacizumab n'a pas encore été évalué en France. Afin de corroborer cette hypothèse, nous sommes parvenu à l'élaboration d'un projet de recherche médico-économique (PRME), afin d'évaluer le rapport coût/efficacité des traitements anti-VEGF dans la DMLA néovasculaire.

Objectif de ce travail

L'objectif de ce travail était d'exposer les différentes étapes méthodologiques de l'élaboration d'un PRME et les intervenants nécessaires à son aboutissement, et ce, via le projet de recherche médico-économique, mis en place au CHU d'Amiens, évaluant les traitements anti-VEGF dans le traitement de la DMLA néovasculaire.

Matériel et Méthodes

La recherche médico-économique évalue l'efficience des technologies de santé innovantes ou des parcours de santé en vue de l'optimisation de l'organisation des soins. Elle s'intéresse principalement à des analyses coût-efficacité, coût-utilité, impact budgétaire, minimisation des coûts, … .

Le sujet d'étude alors choisi, en vue de soumettre un PRME à la DGOS, doit permettre l'analyse des coûts d'une démarche de santé par rapport aux bénéfices cliniques conférés aux patients. Le bénéfice clinique peut alors s'exprimer en années de vie gagnées ou en amélioration de qualité de vie. Le PRME pourra évaluer une démarche diagnostique, ou thérapeutique en vue de l'amélioration de la performance du système de soins et d'un bénéfice pour le patient.

De ce fait, toutes démarches diagnostiques ou thérapeutiques ayant déjà bénéficié d'une évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS), et ce quel que soit le résultat, n'ont pas vocation à être déposées sous la forme d'un PRME.

Tous les projets doivent inclure les intervenants suivants : un investigateur individuel, un établissement de santé et sa Délégation de Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) (coordonnateur du projet, gestionnaire de son financement, responsable de l'assurance qualité et de la gestion de données et des statistiques), un méthodologiste et un économiste de la santé. Dès lors que le projet évalue une thérapeutique, d'autres participants seront inclus : la pharmacie et l'unité de vigilance de la recherche clinique.

La modalité de sélection des PRME en deux étapes s'applique à tous les projets.

Pour la présélection, les candidats soumettent une lettre d'intention.

La lettre d'intention doit permettre de synthétiser le contexte et les hypothèses de la recherche ainsi que le caractère original et innovant du projet justifiant son choix par la DGOS. Les principales caractéristiques du projet doivent être décrites ; tel que les objectifs : principal et secondaire et leurs critères d'évaluation, la population cible de l'étude et les effectifs nécessaires pour répondre à la problématique. Le critère de jugement principal est médico-économique et sur celui-ci est fondé sur le calcul du nombre de sujets nécessaires. Si l'impossibilité méthodologique est justifiée il se calculera sur le critère clinique.

Ces principales données synthétisent le projet dans sa globalité et permettent à la DGOS d'évaluer la faisabilité de celui-ci et les retombées attendues pour le patient et la santé

publique. Le nombre prévisionnel de centre d'inclusion sera précisé ainsi que les noms des co-investigateurs.

Les lettres d'intention soumises dans le cadre du PRME, doivent être déposées sur la plateforme INNOVARC (Figure 7). Elles sont examinées lors de l'étape de présélection par un jury indépendant constitué de représentants des institutions publiques, dont le mandat est de juger de l'utilité et de la pertinence des questions soumises du point de vue des politiques publiques.

Figure 7. Plateforme INNOVARC

Pour la sélection, les candidats dont la lettre d'intention a été retenue soumettent un dossier complet comprenant leur projet.

Un PRME comprend deux axes : l'axe « innovation en santé » pour démontrer l'efficience des technologies de santé innovantes, dont l'efficacité clinique a été préalablement validée, en vue d'une évaluation par la HAS ; et l'axe « parcours de soins » comparant en vie réelle l'efficience des stratégies de prise en charge de patients fondées sur des technologies de santé.

L'axe innovation du PRME permet d'établir, dans un contexte français, l'impact budgétaire d'une technologie de santé. Une innovation est une technologie de santé dont l'efficacité et la

sécurité ont été préalablement validées en recherche clinique et font l'objet d'une autorisation ou d'une recommandation d'utilisation.
Le projet doit alors reposer sur une analyse des différents coûts et sur une analyse de l'efficacité clinique ou de la qualité de vie, dans le cadre d'essais comparatifs aux traitements de référence. La durée totale de l'étude devra être justifiée, notamment au regard de la taille de la population cible, de la pathologie, du nombre de sujets à inclure et des capacités de recrutement. Cette justification devra être particulièrement argumentée pour toute étude dont la durée totale proposée sera supérieure à 3 ans.

Une fois évaluées, les technologies de santé sont intégrées à des stratégies de prise en charge initiale (diagnostique, pronostique, …), thérapeutiques et de suivi, dont l'ensemble coordonné forme le parcours de soins.

Le deuxième axe du PRME vise l'optimisation du parcours de soins. Il a pour objectif l'identification des stratégies de prise en charge les plus efficientes au moyen d'études médico-économiques comparatives. La mesure de l'efficience reposera sur une analyse des différents coûts (directs, indirects et intangibles) et sur une analyse de l'efficacité clinique ou de l'utilité en vie réelle. Lorsque la quantité et la qualité des données disponibles le permettent, la collecte et l'analyse des données reposent sur une revue systématique quantitative de la littérature disponible. Une analyse d'impact budgétaire devra être réalisée.

Pour chaque PRME, le contexte et les hypothèses de la recherche, la justification de l'étude par les retombées attendues, ainsi que les stratégies thérapeutiques évaluées déjà définis dans la lettre d'intention devront être détaillés et approfondis. Seront définis alors : l'objectif principal et les objectifs secondaires ainsi que le critère de jugement principal et les critères de jugements secondaires. Le schéma de l'étude sera détaillé, qu'il s'agisse d'une étude interventionnelle ou non interventionnelle.

Grâce à la collaboration avec un statisticien et un économiste de la santé, le choix du modèle ainsi que le critère d'évaluation du bénéfice clinique (définis par un gain en années de vie ou en qualité de vie) seront renseignés. Tous les choix méthodologiques devront être justifiés par une bibliographie exhaustive. Les éléments de coûts à considérer ainsi que leur recueil et leur valorisation seront définis.

Dés lors qu'une stratégie thérapeutique sera l'objet de l'étude, le circuit pharmaceutique (délivrance du médicament, étiquetage, destruction, …) du produit devra être défini en collaboration étroite avec la pharmacie.
Toutes ces données permettront alors d'évaluer la faisabilité du projet et l'intérêt de son évaluation pouvant justifier une modification des prises en charges futures.

Une fiche budgétaire détaillant les financements nécessaires à la mise en œuvre du projet de recherche est exigée lors du dépôt des dossiers complets.

Pour demeurer éligibles au financement accordé, les projets retenus doivent obligatoirement être inscrits sur le site ClinicalTrials.gov.

Tout PRME ayant été retenu doit alors être soumis au Comité de Protection des Personnes (CPP).

Résultats

Lettre d'intention

La première étape, en 2016, a été la soumission d'une lettre d'intention. Celle-ci définissait, de façon succincte, le contexte médico-économique et les hypothèses précédemment décrites. Il nous a fallu alors définir les grands axes de notre projet. Ce projet avait ainsi pour objectif de répondre à deux hypothèses : un coût de prise en charge inférieur de la DMLA néovasculaire traitée par le Bevacizumab et la non infériorité de ce dernier par rapport au Ranibizumab. Une étude interventionnelle, randomisée en groupes parallèles, en ouvert et multicentrique nous paraissait être la plus appropriée. Ce type d'étude nous permettait alors de répondre à notre critère de jugement principal : une analyse médico-économique du Bevacizumab se définissant par l'analyse de l'impact budgétaire de l'introduction d'un traitement par le Bevacizumab en comparaison au Ranibizumab dans la DMLA néovasculaire, et la non infériorité de ces molécules. Sous l'hypothèse de la non infériorité du Bevacizumab, l'étude médico-économique était de type minimisation des coûts. Les critères d'évaluation principaux étaient définis par le coût total de la prise en charge pour chaque patient pendant 1 an et la variation en terme d'efficacité clinique de l'acuité visuelle mesurée par l'échelle ETDRS (marge de non infériorité de 5 lettres).
L'évaluation de la tolérance du Bevacizumab et du Ranibizumab, de la préparation des seringues de Bevacizumab en pharmacie hospitalière et du retentissement sur la qualité de vie des patients étaient des objectifs secondaires nécessaires, nous permettant d'étayer l'analyse du critère principal. En effet, ceux-ci nous apportaient des données budgétaires supplémentaires concernant le coût des événements indésirables éventuels, le coût d'achat des molécules et le coût de la préparation des seringues de Bevacizumab selon une analyse de type micro-costing. Afin de recueillir des données fiables et reproductibles, les patients inclus étaient des cas de DMLA naïve n'ayant jamais bénéficié d'IVT d'anti-VEGF.

Cette lettre d'intention qui définissait l'orientation de notre projet a été retenue et nous avons pu accéder à la deuxième étape qui était la soumission d'un protocole de recherche médico-économique détaillé.

Protocole de Recherche Médico-Economique Initial

Afin de rédiger ce protocole de recherche, nous avons collaboré avec la DRCI du CHU d'Amiens dont les principaux intervenants étaient : un chef de projet, un data manager et un biostatisticien.

Choix de l'objectif principal

L'objectif principal de notre projet était l'évaluation du Bevacizumab par rapport au Ranibizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire. S'agissant d'un PRME, sous l'hypothèse d'une efficacité identique, le critère de jugement principal aurait pu être le différentiel de coût entre les deux stratégies. Celui-ci étant important, ce calcul aurait conduit à calculer un nombre de sujets nécessaires faible. Cela aurait été insuffisant pour tester, avec une puissance significative, la non infériorité du Bevacizumab par rapport au Ranibizumab. Le choix initial a donc été de retenir le critère clinique, évaluant la non infériorité, comme critère de jugement principal et de considérer le différentiel de coût comme premier critère secondaire.

Choix des objectifs secondaires

Le différentiel de coût des traitements était évalué selon une étude de minimisation des coûts incluant le coût de reconstitution des seringues de Bevacizumab estimé par micro-costing, le coût total de la prise en charge pour chaque patient et la tolérance ophtalmologique et systémique des traitements anti-VEGF ainsi que leurs coûts de prise en charge.
Les autres objectifs secondaires étaient : la comparaison des schémas posologiques, l'évaluation de la faisabilité de la préparation du Bevacizumab en pharmacie hospitalière, le retentissement sur la qualité de vie des patients et l'analyse de l'impact budgétaire d'un point de vue de l'Assurance-maladie et des établissements de santé en comparaison au Ranibizumab. L'impact budgétaire de la substitution Ranibizumab/Bevacizumab dépendrait des comportements des prescripteurs et de l'évolution de la prévalence de la DMLA au sein de la population.

Choix du modèle et analyse statistique

Il s'agissait d'une randomisation, multicentrique, par minimisation avec stratification sur : le centre et l'acuité visuelle en échelle ETDRS ([0 ; 5[, [5 ; 15], >15) équivalente à l'échelle de Snellen en chiffres (≤20/100 vs. > 20/100). Les patients étaient randomisés, dans le groupe Bevacizumab ou Ranibizumab, pour une durée de suivi de 12 mois. Les patients étaient randomisés, en deux groupes parallèles en ouvert, via le logiciel Clinsight®.

Concernant l'analyse statistique, l'évaluation du critère de jugement principal était analysée selon la variation de l'acuité visuelle mesurée par l'échelle ETDRS entre la randomisation et 12 mois. Elle était comparée entre les bras en calculant la différence moyenne avec un intervalle de confiance à 95%. La non-infériorité était déclarée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence (Bevacizumab-Ranibizumab) était supérieure à 5 lettres. Si nous observions plus de 5% de patients dont le critère principal était manquant, une analyse de sensibilité avec la technique d'imputations multiples avec 3 réplications (ou plus selon la fréquence des données manquantes) était réalisée.
Les schémas posologiques et la qualité de vie des patients étaient analysés selon un test de Student ou un test de Wilcoxon pour échantillons indépendants. La fréquence des effets indésirables était évaluée par un test de chi2 ou un test de Fisher.
L'analyse statistique était réalisée en intention de traiter et en per protocole avec le logiciel SAS® version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Calcul des effectifs

La participation de 5 centres était prévue et permettait d'inclure 500 patients, 250 dans chaque bras. Le calcul d'effectif était basé sur les hypothèses de l'étude GEFAL (55) réalisée en France, en 2013, avec une participation de 38 centres.
Afin de déterminer une déviation standard de 15 lettres ETDRS commune entre les deux bras, une marge de non infériorité de 5 lettres, un risque alpha bilatéral de 5%, une puissance de 90% et 20% de patients non évaluables à 12 mois, il fallait randomiser 500 patients.
Une étude multicentrique permettait d'augmenter le recrutement des patients afin d'avoir une base de recrutement de 2 à 3 patients par mois pour chaque centre. Ainsi la durée totale d'inclusion prévue était de 36 mois.

Choix de l'analyse économique

Dans le cas des conditions visuelles, les modèles coût/efficacité tendent généralement à se construire autour d'un ensemble d'états de santé définis par l'acuité visuelle (57). La majorité des études évaluant des critères de coût/efficacité dans le traitement de la DMLA néovasculaire sont fondées sur le gain en années de vie ajustées par la qualité de vie (QALY) basés sur des états d'acuité visuelle (58),(59),(60).

Or, la survenue plus fréquente d'effets indésirables dans l'un des bras pourrait conduire à dégrader la qualité de vie des patients. Ici l'étude conduite était de type minimisation des coûts, conduite conformément aux recommandations de la HAS. Elle était privilégiée si la différence du nombre de QALY par patient à 12 mois entre les deux modalités de prise en charge était inférieure à 0,05. Si celle-ci était supérieure, une analyse coût/efficacité serait réalisée. Ce seuil de décision (de 0,05) correspond à la différence minimale cliniquement pertinente pour le questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D) (61),(62), choisi initialement afin d'évaluer la qualité de vie des patients.

Les états de santé seraient valorisés grâce au système de pondération validé en population générale française (63). Pour calculer le nombre de QALY sur 12 mois, une extrapolation linéaire serait effectuée entre les différentes mesures (a minima : M0, M6 et M12).

Calcul des coûts

Concernant le différentiel de coût des traitements, tous les coûts directs étaient pris en considération : le coût des médicaments, le coût de reconstitution des seringues estimé par micro-costing, le coût des visites de contrôle ophtalmologique, le coût des transports, le coût de la prise en charge des effets indésirables ophtalmologiques et systémiques.

Peu d'études françaises ont évalué le coût de la préparation des IVT de Bevacizumab en pharmacie hospitalière.

L'analyse de type micro-costing des seringues de Bevacizumab serait réalisée par le développement d'un questionnaire spécifique. Elle serait basée à la fois sur une grille de recueil des produits pharmaceutiques requis en nature et en quantité (flacon de Bevacizumab, seringue, aiguille-filtre de transfert, bouchon stérile pour seringue, aiguille pour injection IVT, champ stérile, gants stériles, produits de désinfection, consommables de conditionnement…) et sur le chronométrage du temps requis pour les acteurs impliqués dans la préparation (temps pharmacien et préparateur), afin de comptabiliser l'ensemble des

dépenses d'équipement et de fonctionnement associées à cette activité de reconditionnement. La valorisation de chaque produit pharmaceutique se ferait à partir des prix payés par le centre. Celle du temps passé par les professionnels sera effectuée par référence au salaire moyen chargé par catégorie de personnel. Le coût de l'infrastructure serait valorisé au regard du coût d'investissement des équipements, de l'amortissement et de la capacité d'utilisation totale de la salle.
Ce coût serait alors comparé au forfait de 100 euros attribué aux établissements pour la reconstitution des seringues de Bevacizumab.

Déroulement de la recherche

Après remise d'une lettre d'information sur l'étude et d'un formulaire de consentement, les patients seraient inclus dans le PRME.
Les investigateurs, après s'être identifiés, se connecteraient au cahier d'observation électronique de l'étude le jour de l'inclusion et vérifieraient les critères d'inclusion et de non inclusion définis dans le protocole de recherche.
Les patients bénéficiaient de 13 visites de suivi, dont la visite d'inclusion, qui recueillaient toutes les données ophtalmologiques nécessaires ainsi que la survenue éventuelle d'évènements indésirables (graves, inattendus ou nouveaux) ophtalmologiques et systémiques et leurs prise en charge tout au long de l'étude.
Les effets indésirables connus du Bevacizumab et du Ranibizumab étaient détaillés dans le PRME, afin que chaque centre puisse s'y reporter et puisse le notifier au promoteur. Ces données étaient recueillies par l'Unité de vigilance de la recherche clinique du centre promoteur. Tous les effets indésirables inattendus ou des faits nouveaux devaient être déclarés, selon les délais en vigueur, à l'ANSM, à l'Eudravigilance (base de données européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments) et au CPP.

Circuit pharmaceutique

Le circuit des produits définissant le conditionnement, l'étiquetage, la dispensation, le stockage et la destruction des produits a été discuté avec la pharmacie coordinatrice et le responsable secteur des essais cliniques. Tous ces circuits devaient être encadrés par une

traçabilité. Afin de respecter les normes de fabrication, le protocole de reconditionnement serait celui défini par la RTU.

Evaluation budgétaire

L'évaluation d'un budget était aussi une étape importante réalisée par le chef de projet. Celui-ci incluait les dépenses liées au personnel affecté à la réalisation du projet, les dépenses à caractère médical, les dépenses à caractère hôtelier (frais de missions) et général (informatique, documentation, archivage, …).

Ce protocole de recherche a été soumis en septembre 2016 à la DGOS. Il a été retenu au titre du PRME 2016, sous réserve de modifications. La question de la pertinence de mener un essai randomisé a été soulevée compte tenu des données déjà disponibles sur le sujet dans la littérature. Il fallait alors réorienter le projet vers un objectif principal économique à partir d'un travail de modélisation qui synthétiserait les données disponibles dans la littérature associé à un essai clinique visant à valider l'hypothèse de minimisation de coût.

Ce nouveau projet a été développé en collaboration étroite avec l'économiste de la santé. Il s'en est suivi la soumission d'un nouveau protocole de recherche qui lui a été accepté et qui est développé ci-après.

Protocole de Recherche Final

Cette nouvelle version du PRME a été soumise en février 2017 et a reçu l'approbation de la DGOS. Ce projet visait alors, à partir d'une modélisation économique adaptée au contexte français, à réaliser une analyse coût/utilité des modalités de prise en charge de la DMLA exsudative. Cette analyse constituait l'étude principale, elle s'associait à deux sous études afin de collecter toutes les données nécessaires à cette modélisation.
La première sous étude associée était l'analyse de type micro-costing de la préparation des IVT de Bevacizumab en pharmacie hospitalière.

La deuxième étude associée était l'évaluation multicentrique, prospective et transversale des données de qualité de vie et de tous les coûts (directs ou indirects) liés à la prise en charge des patients, en fonction de leur niveau d'acuité visuelle.

Choix de l'objectif principal

Choix des stratégies à évaluer

L'intérêt d'effectuer une modélisation économique exhaustive, de tous les traitements anti-VEGF ayant l'AMM dans la DMLA néovasculaire, nous a conduit à inclure un troisième bras de traitement par l'Aflibercept.

La modélisation économique serait réalisée en partie par l'analyse des données de la littérature. Les principales revues et méta-analyses, évaluant les traitements anti-VEGF, retiennent l'acuité visuelle comme critère de jugement principal via une amélioration, une détérioration ou une variation de celle-ci. Aucune différence significative n'est mise en évidence en termes d'efficacité ou de tolérance entre le Ranibizumab et le Bevacizumab et entre le Ranibizumab et l'Aflibercept. Cependant, peu de données sont disponibles pour la comparaison directe du Bevacizumab versus l'Aflibercept. Une méta-analyse en réseau tend à confirmer que tous les traitements anti-VEGF possèdent la même efficacité et la même tolérance.

Une autre méta-analyse en réseau (64), évaluant l'efficacité et la sécurité des traitements, compare les différentes posologies utilisées dans les différents essais cliniques. Cette analyse permet un meilleur contrôle de l'hétérogénéité des études et ce faisant, de faciliter l'interprétation des résultats (65),(66) car les doses d'anti-VEGF injectées peuvent varier selon les études.

En plus des posologies, les stratégies à évaluer incluaient le schéma d'administration, après la phase d'induction de trois IVT qui est commune à tous les anti-VEGF. Les traitements peuvent être administrés à périodicité fixe (mensuelle ou bimensuelle) ou étendue (Treat And Extend, TAE) ou selon l'évolution mensuelle de l'état de santé du patient (Pro Re Nata, PRN). Ces différents schémas de traitement induisent une variation de l'acuité visuelle finale,

de la fréquence des injections et de la survenue des effets indésirables. Plusieurs stratégies seraient donc prises en compte dans la modélisation économique. Une attention particulière serait portée, au moment de l'analyse des résultats, au positionnement du Bevacizumab-schéma PRN et du Ranibizumab-schéma PRN par rapport à la frontière d'efficience. Car celui-ci est le schéma le plus étudié dans la littérature et il constitue le schéma de référence de notre sous étude.

Choix du modèle

Dans la littérature (67),(68),(69),(70), la plupart des études utilisent un modèle de Markov pour analyser un critère de coût/efficacité s'évaluant sur les états de santé, définis selon le niveau d'acuité visuelle.
Développer un modèle de Markov aurait été pertinent si les trajectoires des patients avaient été homogènes. La prise en considération des facteurs d'hétérogénéité individuels est difficile dans ce type de modèle sauf si on multiplie le nombre des états de santé, ce qui finit par rendre le modèle ingérable.

Le modèle, le plus adapté dans notre étude, était la construction d'un modèle individu-centré. Ce modèle se basait sur les données de la littérature concernant l'histoire naturelle de la DMLA, les résultats des méta-analyses en réseau comparant l'efficacité et la tolérance des différentes stratégies, l'accès aux données de l'essai français GEFAL (55), les données disponibles sur l'observance des traitements et les données de pharmacovigilance.
Compte tenu de l'âge moyen (> 75 ans) des patients et pour permettre la comparaison de nos résultats avec ceux issus des évaluations médico-économiques publiées, un horizon temporel maximal de 10 ans est retenu.

Choix des objectifs secondaires

Étude de type micro-costing

Concernant la méthodologie du recueil du coût de préparation des seringues de Bevacizumab, celle-ci ne diffèrait pas du premier protocole de recherche.

Calcul des effectifs

La déviation standard du coût de la préparation du Bevacizumab à travers les différents centres n'est pas connue. Cependant, nous nous sommes basés sur une déviation standard conservative de 30 euros. En effet, sous l'hypothèse d'une distribution gaussienne d'en moyenne 80 euros et d'un écart type de 30 euros, 95% des coûts fabrication devraient se situer entre 30 et 130 euros. Cette fourchette de valeurs nous paraissait suffisamment grande pour que l'estimation de l'écart type puisque être considérée comme conservative.

Nous avons considéré suffisante, une précision relative de 6,25% pour l'estimation du coût du Bevacizumab (différence relative entre la valeur moyenne et la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%). Pour une moyenne de 80 euros, la précision attendue serait d'environ ±5 euros.

En se basant sur les hypothèses ci-dessus, il fallait étudier au moins 100 seringues pour construire un intervalle de confiance à 95% avec une précision de ±5 euros en supposant un écart type de 30 euros.

Étude de qualité de vie et d'évaluation des coûts liés à la prise en charge

Une des deux études associées était la mise en place d'une étude non interventionnelle, multicentrique, transversale, prospective visant à mesurer les scores d'utilité (QALY) des patients traités par les différents anti-VEGF et les coûts liés à la DMLA pour chaque patient ; la prise en charge des patients ne différant alors en rien du suivi habituel. Six niveaux d'acuité visuelle, évalués selon le meilleur œil traité, étaient considérés pour la stratification des patients, afin que la qualité de vie s'évalue selon l'acuité visuelle de chaque patient.

Mesure de la qualité de vie

Différents questionnaires de qualité de vie sont utilisés dans les études : le National Eye Institute-Visual Function Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25), l'EQ-5D et le Health Utility Index3 (HUI3). Le NEI-VFQ-25 est un questionnaire de qualité de vie spécifique des troubles visuels qui ne permet pas de calculer les scores d'utilité, tandis que les deux autres questionnaires le permettent.

Une étude a comparé les différents questionnaires de qualité de vie permettant d'estimer les scores d'utilité (71) et montrent que le score d'utilité obtenu avec le HUI3 est le plus

fortement corrélé avec l'acuité visuelle et la sensibilité au contraste. La sensibilité aux contrastes est un facteur prédictif de la qualité de vie indépendant de l'acuité visuelle (72). Ces deux facteurs seraient donc pris en compte dans notre analyse grâce au questionnaire HUI3.
Le questionnaire de qualité de vie serait donné aux patients au cours des visites normales de suivi lors de la visite d'inclusion et du 6ème mois, il serait auto-administré.

Calcul des effectifs

Selon deux études (71),(73), l'écart-type du score d'utilité HUI3 est d'environ 0,25. Cent patients évaluables devaient être inclus dans chaque strate d'acuité visuelle pour estimer une qualité de vie avec précision, soit un total de 600 patients.
Les patients seraient recrutés de manière séquentielle dans les différents centres. La méthode des quotas serait utilisée pour assurer le recrutement nécessaire des patients dans les différentes strates en considérant que la DMLA est deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.

Calcul des coûts

Dans une perspective collective, les coûts à prendre en compte intègrent : les coûts médicaux directs liés à la prise en charge de la DMLA et aux conséquences de la maladie ; les coûts directs non médicaux (transport et aménagement du domicile) et les coûts liés aux institutionnalisations. Ces coûts seraient recueillis via un questionnaire de recours aux soins interrogeant les patients sur leurs recours au système de soins et sur les aménagements dont ils ont bénéficiés. Ce questionnaire leur sera remis lors des visites du 6ème et 12ème mois.

Déroulement de la recherche

La durée prévue pour la période d'inclusion était de 24 mois et chaque patient serait inclus pour un suivi de 12 mois. La durée totale de la recherche comptabiliserait donc 36 mois.
Les patients seraient sélectionnés, lors d'une consultation dans un service d'Ophtalmologie, pour le diagnostic ou le traitement d'une DMLA néovasculaire naïve.
L'évaluation clinique des patients était réalisée selon les conditions de prise en charge habituellement pratiquées dans chaque établissement. Le médecin prescripteur s'assurerait

que le patient : répond bien aux critères de traitement, ne présente pas de contre-indication au traitement et a été informé des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être liés au traitement.
L'investigateur s'engagerait à vérifier les critères d'éligibilité et d'inéligibilité, informer le patient et à recueillir son accord de participation à l'étude ; et ce après avoir remis au patient une fiche d'information sur la recherche et un formulaire de consentement et l'avoir notifié dans le dossier médical.
Lors de la visite d'inclusion, les antécédents du patient seraient méticuleusement notifiés, afin de ne pas méconnaitre de pathologie qui pourrait à tort être considérée ensuite comme un évènement indésirable.

À l'instauration du traitement, après le diagnostic de DMLA naïve, le patient bénéficierait d'un schéma de traitement fixe par une IVT de Bevacizumab, de Ranibizumab ou d'Aflibercept renouvelée tous les mois pendant 3 mois. Avant chaque IVT, le patient serait revu en consultation afin de recueillir la survenue d'évènements indésirables liés à l'injection de l'un des trois produits. Puis le patient bénéficierait d'une consultation tous les mois pendant 3 mois dans le service d'Ophtalmologie. Le retraitement mensuel par IVT serait laissé à l'appréciation de l'investigateur selon la prise en charge habituelle de ce type de population. Ce schéma d'administration correspondait à un schéma de traitement PRN.
Le suivi des patients, lors d'une consultation spécialisée s'étalerait donc sur 6 mois, après l'inclusion selon le rythme d'une consultation par mois puis le patient bénéficierait d'une consultation à 12 mois (Figure 7).

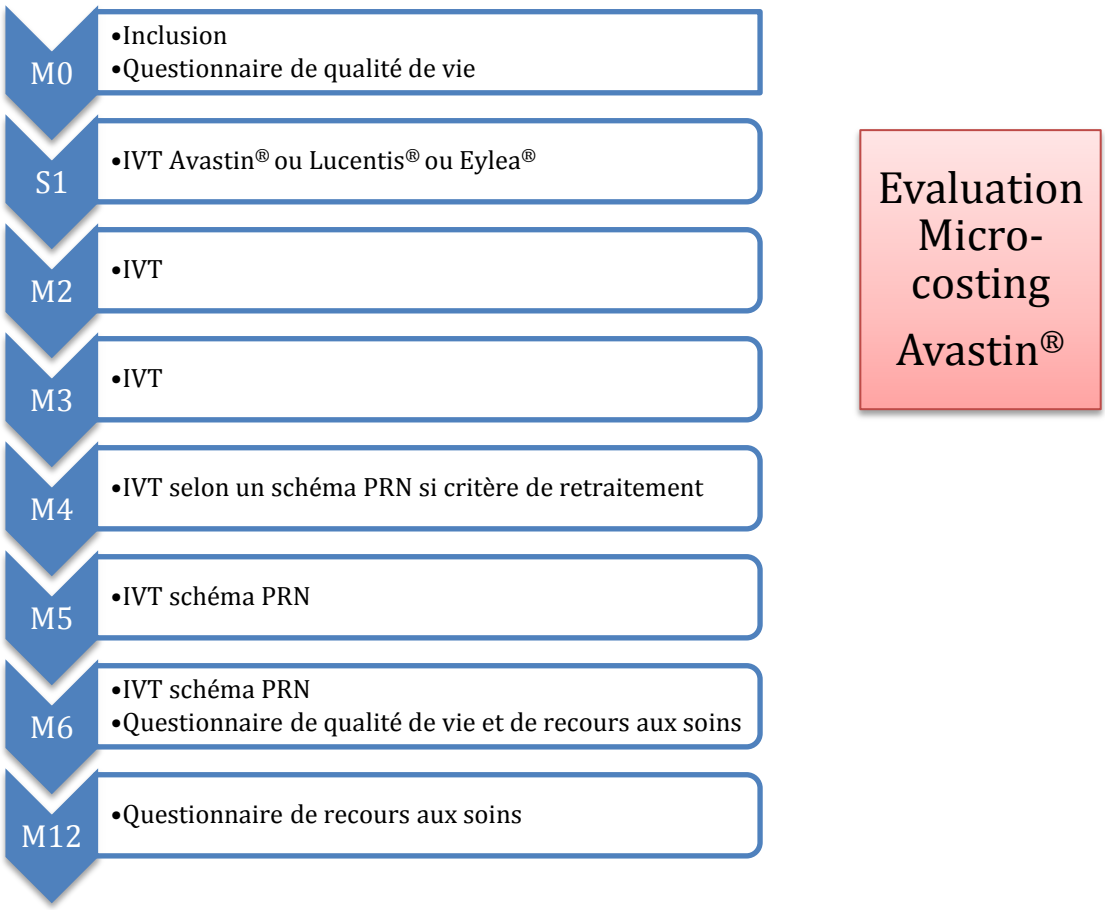


Figure 7. Schéma de l'étude non interventionnelle.

Circuit pharmaceutique et Evaluation budgétaire

Ces deux étapes étaient similaires à celles décrites dans le PRME initial.

Notre projet de recherche médico-économique a reçu un avis favorable auprès du CPP en 2018.

Après l'obtention de l'accord du CPP, différentes étapes doivent encore être mises en place. Un cahier de recueil de données est nécessaire dans le cadre des deux études associées à la modélisation économique. Ce recueil de données sera constitué de deux parties. La première partie comprendra le recueil du questionnaire de microcosting pour 100 seringues. Cette évaluation sera réalisée au CHU d'Amiens. La deuxième partie de notre recueil de données permettra à tous les centres participants de saisir pour chaque patient leurs antécédents, leurs examens ophtalmologiques, leurs questionnaires de qualité de vie et de recours aux soins liés

à la prise en charge de la DMLA. Ce cahier de recueil de données sera informatisé et mis en place par le data manager.

Afin de respecter les normes de la RTU concernant la préparation des seringues de Bevacizumab, une demande d'autorisation de conditionnement a été effectuée auprès de l'ANSM par la pharmacie hospitalière du CHU d'Amiens.

Une fois ces différentes étapes concrétisées et après la présentation du projet aux centres participants, nous serons en mesure d'inclure des patients et de répondre à nos objectifs secondaires et par la suite à notre objectif principal.

Discussion

Aujourd'hui l'évaluation médico-économique de nos pratiques médicales, via le parcours de soins des patients et le coût des traitements, tient une place majeure dans l'évaluation de notre système de santé. Dans tous les domaines de la santé, le développement d'outils plus performants et innovants ainsi que l'avènement de nouvelles thérapeutiques ne font qu'accroître le coût des prises en charge. Se pose alors la question de l'efficience et de la rentabilité de parcours de soins et des traitements en termes de scores d'utilité pour le patient. Toute prise en charge est justifiée si un réel bénéfice est mis en évidence pour le patient. L'évaluation de nos pratiques, grâce à la mise en place de projet de recherche médico-économique, est donc primordiale de nos jours ; afin d'assurer la pérennisation de notre système de santé et ce dans toutes les spécialités médicales.

L'élaboration d'un PRME est constituée de différentes étapes pouvant s'avérer laborieuses. Cette thèse avait pour ambition de décrire les différents acteurs impliqués, les étapes de la réalisation de notre PRME ainsi que les principaux critères à définir, afin de servir d'exemple en vue de la soumission de projets ultérieurs.

La soumission d'un PRME doit être réalisée après l'analyse détaillée d'un parcours de soins ou d'un traitement dont le contexte médico-économique justifie une évaluation de nos pratiques et si besoin une adaptation de celles-ci. Les conclusions d'un PRME sont alors prises en compte lors de l'évaluation faite par l'HAS.

Ces dernières années, la compréhension des mécanismes physiopathologiques et la recherche médicale ont permis l'avènement de nouvelles thérapeutiques qui présentent des coûts conséquents mais qui ont fait la preuve de leur efficacité.
Dans le traitement de la DMLA néovasculaire, il s'agit des traitements par IVT d'anti-VEGF. Pour la majorité des patients, la stabilisation de leur DMLA exsudative requiert un traitement répété par IVT d'anti-VEGF ainsi qu'une surveillance à vie. Bien que deux molécules d'anti-VEGF bénéficient d'une AMM depuis 2007 et 2012, le coût de ces traitements reste conséquent et constitue une des premières dépenses de santé. A ce jour, le coût des traitements est justifié, par un réel bénéfice pour le patient, devant la diminution de l'incidence des cécités légales.

Le troisième anti-VEGF, le Bevacizumab, ne dispose pas à l'heure actuelle de l'AMM dans le traitement des DMLA néovasculaires. Or de nombreuses études ont prouvé de façon statistiquement significative sa non infériorité par rapport aux autres anti-VEGF. Une des différences majeures entre ces traitements est leur coût. Le coût du Bevacizumab étant au moins six fois inférieur à celui du Ranibizumab et de l'Aflibercept. Selon une méta analyse, incluant plus de 2800 patients, une année de traitement par Ranibizumab couterait au minimum cinq fois plus qu'un traitement par Bevacizumab, pour une même efficacité et une même tolérance (56).

La parution d'une RTU concernant le Bevacizumab indique un réel souhait, de la part du Ministère de la Santé, de promouvoir sa prescription.

A l'heure actuelle, il n'existe aucune analyse médico-économique française de l'évaluation des traitements anti-VEGF dans DMLA néovasculaire. Ce projet de modélisation économique nous semblait donc primordial afin d'évaluer les différentiels de coût dans la prise en charge des DMLA néovasculaire.

Dans la littérature internationale (68),(70),(74), de nombreux pays ont effectué cette démarche et étudié, selon un modèle de Markov, le critère coût/efficacité des traitements anti-VEGF s'évaluant selon le gain de qualité de vie ajusté à l'âge. Ces études sont toujours en faveur du Bevacizumab. Pour une même qualité de vie, les coûts des deux autres molécules d'anti-VEGF ne seraient pas justifiés. Dès 2007, Raftery et al (58) préconise une réduction du coût du Ranibizumab afin d'obtenir un ratio coût/utilité aussi favorable que le Bevacizumab. Des modélisations économiques de coût des traitements, par années, ont montré que pour un même critère d'utilité le Bevacizumab couterait de 1 130 $ à 1 405 $ (59), le Ranibizumab de 11 469 $ à 12 177 $ (75) et l'Aflibercept 10 073 $ (74).
Une étude canadienne (76), a montré que le coût du Ranibizumab ajusté au critère d'utilité est non acceptable par rapport au Bevacizumab car il est lié à un surcoût de plus de 50 000$.
Les différentes études réalisées aux Etats-Unis (74), au Brésil (75), en Chine (68), au Japon (69), en Angleterre (60) et en Finlande (77), montrent que tous les pays sont concernés par cette problématique. Et toutes ces études mettent en avant une meilleure rentabilité du Bevacizumab pour un même gain de qualité de vie, sans effet délétère pour le patient.
Le Bevacizumab constitue alors un traitement de première intention dans le traitement de la DMLA néovasculaire.

Une étude, incluant 610 patients, a évalué les coûts du Bevacizumab et du Ranibizumab selon leur schéma d'administration (continu ou discontinu) (78). Ils variaient de 3 002 £ (4 016 $) pour un traitement discontinu par Bevacizumab, à 18 590 £ (24 880 $) pour un traitement continu par Ranibizumab. Et la différence de coût entre les deux schémas continus était de 14 989 £, soit environ 20 065 $. Le Ranibizumab ne serait alors rentable que si le système de santé anglais était disposé à payer 3,5 millions de livres (5,5 millions de dollars) par critère d'utilité gagné. En 2014, si les 17 295 yeux requérants des IVT d'anti-VEGF avaient été traités par du Bevacizumab, le système de santé anglais aurait économisé près de 102 millions de livres (136 millions de dollars).

En 2018, une étude européenne (79) a fait le constat de la faible prescription du Bevacizumab en Europe dans le traitement de la DMLA néovasculaire, celui-ci ne constituant pas le traitement de référence. Les auteurs déplorent, respectivement, un surcout annuel de 4 000 € et 6 000 € par rapport à l'Aflibercept et au Ranibizumab.

A ce jour, le traitement de la DMLA néovasculaire est sujet à de grandes disparités économiques non rationalisées par des modèles de rentabilité (80).

Il est donc primordial aujourd'hui d'évaluer nos pratiques et le coût des traitements anti VEGF en France. Car même si de nombreuses études ont été réalisées dans le monde, une modélisation du contexte français permettrait d'obtenir une analyse précise, selon la valorisation des éléments de coût rapporté aux nomenclatures françaises, du coût de la DMLA néovasculaire et des surcoût secondaires à la non utilisation du Bevacizumab.

Afin de ne méconnaitre aucun coûts liés à la prise en charge de la DMLA et de concevoir une modélisation économique la plus détaillée possible, nous avons choisi d'analyser de façon simultanée la qualité de vie des patients traités par des IVT d'anti-VEGF et la tolérance à ces traitements.

De nos jours, la qualité de vie des patients est un argument fondamental dans le choix des thérapeutiques.
La qualité de vie liée à la vision impliquerait 3 critères d'évaluation : l'acuité visuelle, la capacité de lecture et la sensibilité aux contrastes (20),(81). Il semble donc intéressant de

proposer aux patients un questionnaire évaluant ces critères et ne pas se baser que sur l'acuité visuelle. Car des patients peuvent avoir une diminution de la sensibilité aux contrastes sans baisse d'acuité visuelle ; induisant des modifications de leurs habitudes de lecture dans des environnements à faible luminosité.

Une diminution de la qualité de vie, liée à une limitation des déplacements et de l'autonomie augmente le risque de comorbidités. Ces comorbidités représentent alors un surcoût lié aux besoins des patients malvoyants. La perte d'autonomie nécessite le plus souvent le recours à des services à la personne tel que des aides-ménagères, des aides-soignantes, des infirmières, des services de plateau repas, des services de transport, …. . De plus, un aménagement du domicile est souvent nécessaire, afin de limiter les complications telles que les chutes. Ces aides sont le plus souvent nécessaires pour des personnes dont l'acuité visuelle est proche de la cécité, secondairement à une DMLA très évoluée ou bilatérale.
Toutes ces dépenses de santé éventuelles représentent alors des surcoûts à prendre en compte lors de notre modélisation économique.

En se basant sur une efficacité et une tolérance comparables, on peut supposer que l'utilisation des différentes molécules induira une qualité de vie similaire. D'après des études ayant analysé la qualité de vie, celle-ci est similaire pour des patients traités par du Bevacizumab ou du Ranibizumab (56). De plus à 2 ans, la qualité de vie des patients traités par ces deux molécules par injections mensuelles ou discontinues ne montrait pas de différence significative (78). Peu d'études évaluent des comparaisons de qualité de vie incluant l'Aflibercept.

La tolérance des traitements anti-VEGF est une donnée déjà étudiée dans la littérature. Les effets secondaires des anti-VEGF semblent bien définis concernant les complications ophtalmologiques. Les principaux effets secondaires des IVT incluent : des endophtalmies (infection de l'ensemble du globe oculaire), des inflammations oculaires, une hypertonie oculaire, des décollements de rétine rhegmatogènes et des cataractes traumatiques iatrogènes. Une étude comparant la tolérance des différents anti-VEGF par rapport au placebo montrait une augmentation non significative des effets secondaires pour toutes les molécules, respectivement de 5,33%, 5,58% et 5,65% pour le Ranibizumab, le Bevacizumab et l'Aflibercept (82). Concernant la complication oculaire la plus grave, l'endophtalmie, les

différentes études ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative (83),(84). Le même risque d'endophtalmie à culture positive était retrouvé pour le Bevacizumab et le Ranibizumab (85). Les endophtalmies sont des complications secondaires à toutes les IVT d'anti-VEGF ayant pour fréquence 1 sur 3 544 (86), pour lesquelles des règles de prévention et de désinfection stricte du site d'injection doivent être appliquées (87).

Cependant concernant les effets secondaires systémiques, l'étude de la littérature semble montrer des résultats plus contrastés. Quelques études (88),(89),(90),(91) retrouvent une tendance à l'augmentation des complications thrombo-emboliques dans les suites d'une IVT de Bevacizumab, mais certaines sont des études de faible puissance (53),(92),(93),(94).
Les résultats de la méta-analyse faite par Moja et al (95), semblent retrouver, dans les suites du traitement du Bevacizumab, une majoration des évènements gastro-intestinaux sans démontrer d'effets précis et excluant les perforations et les hémorragies gastro-intestinales ; pour lesquels il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative.
Cependant la majorité des études et des méta-analyses récentes (50),(54),(96),(97),(98),(99), concernant l'évaluation de la sécurité du Bevacizumab, ne semblent pas montrer de différence statistiquement significative concernant les évènements indésirables graves systémiques, en comparaison au Ranibizumab, notamment concernant les effets thrombo-emboliques (94),(100). De plus, des accidents cardio-vasculaires auraient été mis en évidence de façon plus élevée chez des patients traités par le Ranibizumab (89) et ce de façon statistiquement significative (96),(101). Pour ces raisons, les facteurs de risques individuels, notamment cardiovasculaires, hémorragiques et gastro-instestinaux, nécessiteront d'être bien identifiés et pris en compte avant l'utilisation du Bevacizumab et du Ranibizumab dans la DMLA et le praticien appréciera si le patient peut bénéficier du traitement.
Des données en vie réelle contribueront à l'amélioration de la connaissance du profil de sécurité des traitements anti-VEGF utilisés dans ce cadre. Les risques prévisibles, pour les patients, sont ceux liés aux IVT et aux complications systémiques éventuelles. Dans le cadre de notre étude, la balance bénéfice/risque pour les patients inclus est donc tout à fait acceptable.

Récemment, lors de la Société Française d'Ophtalmologie qui s'est tenue en mai 2018, une diminution des taux d'endophtalmies a été décrite grâce à l'utilisation de seringue pré-chargée de Ranibizumab, seule molécule d'anti-VEGF à bénéficier d'un conditionnement en seringue pré-remplie stérile. Se pose alors la question du conditionnement des molécules d'anti-VEGF

et de la nécessité qu'ils soient tous disponibles en seringues pré-remplies. L'HAS souhaite que l'Aflibercept soit commercialisée sous le même conditionnement afin de limiter les effets secondaires jugés alors non acceptables.

Le choix du schéma d'administration en PRN des traitements anti-VEGF se justifie par le fait que ce schéma soit fréquemment utilisé dans la vie réelle. Cela permet, de plus, de ne pas surtraiter le patient ce qui induirait une augmentation des coûts de traitements sans pour autant améliorer la qualité de vie des patients.
Une étude a montré que 25% des patients traités par le Bevacizumab (102) contre 20% des patients traités par le Ranibizumab (103) n'avaient pas eu besoin de plus de 3 injections. Dans l'objectif de ne pas prescrire d'IVT non nécessaire et de ne pas majorer les coûts inutilement, il était donc laissé à l'appréciation de l'investigateur de chaque centre la décision de réinjecter après la phase d'induction de 3 mois. Cette stratégie permettrait de se rapprocher des conditions de prescription dans la vie réelle. L'étude PRONTO (104), dans laquelle les patients bénéficiaient d'un traitement initial de trois IVT de Ranibizumab (0.5mg) mensuelles suivies d'injections en fonction de critère de retraitement (tel que la présence d'œdème maculaire diagnostiqué à l'OCT ou la baisse d'acuité visuelle sur une échelle ETDRS), a mis en évidence une absence de dégradation ou un gain similaire d'acuité visuelle comparable aux études MARINA (38) et ANCHOR (105), où les patients recevaient des injections mensuelles systématiques. Un schéma de traitement continu n'a pas montré de supériorité d'efficacité par rapport à un traitement discontinu en PRN bien conduit (106). De plus, les injections mensuelles de Ranibizumab entraineraient une évolution plus fréquente vers une DMLA atrophique de façon statistiquement significative (50),(107).

La quantité moyenne d'injections nécessaires doit être évaluée pour chaque molécule car celle-ci va influencer le coût final des traitements. La moyenne du nombre d'IVT de Ranibizumab était de 9 sur 2 ans (104). Tandis que pour une majorité de patients, celle-ci était inférieure à 6 injections (108) pour l'Aflibercept, la première année de traitement (109). Et un patient bénéficiant d'injections de Bevacizumab aura recours à 8,4 injections les deux premières années de traitement (88).
De nos jours, la plupart des équipes prescrivent les 3 injections initiales d'anti-VEGF puis réalisent un suivi selon un schéma PRN afin de déterminer le délai de réinjection individualisé pour chaque patient avant de mettre en place un rythme d'injection continue

selon ce délai. Le traitement continu permet alors de limiter le nombre de consultations et de déplacements du patient car celui ci bénéficie du contrôle de sa DMLA le jour de son IVT.
Il semble que diminuer la fréquence des injections permet d'améliorer la tolérance aux traitements.

Certains patients atteints de DMLA consultent à des stades tardifs de la pathologie. Or dans l'étude PIER (39), une évaluation à deux ans du traitement de la DMLA néo vasculaire par Ranibizumab versus placebo n'a pas montré de gain d'acuité visuelle si un traitement est entrepris après 14 mois d'abstention thérapeutique. Cela suggère qu'une initiation précoce du traitement serait associée à une meilleure préservation de l'acuité visuelle. L'accès au dépistage doit être le plus simple possible pour le patient afin qu'un traitement soit entrepris dans les 15 jours suivant le diagnostic.

La compréhension de la pathogénie de la DMLA nous permet de mieux cibler les stratégies préventives mises en place aujourd'hui. La prévention primaire permettant de détecter les individus à risque avant l'apparition des premiers signes de la DMLA est primordiale. Elle vise à recommander, dans la population générale, des mesures préventives telles que la prévention du tabagisme et un régime alimentaire équilibré. La prévention secondaire s'organise autour du dépistage de la pathologie chez les populations cibles n'ayant pas de symptômes, et ce grâce à un examen ophtalmologique pratiqué chaque année chez toutes les personnes de plus de 55 ans. Des journées nationales de dépistage sont organisées tous les ans. La prévention tertiaire vise à limiter l'impact négatif de la maladie et à améliorer la qualité de vie et la prise en charge des patients atteints. Celle-ci s'effectue par une information du patient des signes devant le faire consulter en urgence afin qu'il bénéficie d'une instauration rapide du traitement. Ces symptômes sont le plus souvent définis par des métamorphopsies, dans le cas d'une DMLA néovasculaire, et sont dépistés par des grilles d'Amsler (Annexe 1) fournies aux patients. Chez des patients atteints de DMLA unilatérale et afin de prévenir une bilatéralisation, des études (110) ont montré l'intérêt des compléments alimentaires afin d'apporter tous les composants nécessaires à l'homéostasie de la rétine. Une étude a mis en évidence une diminution de 30% de la néovascularisation choroïdienne si les patients bénéficiaient d'une supplémentation en zéaxanthine (111). Malgré le coût non négligeable de ces traitements, leur ratio coût/utilité est favorable à leur prescription. Enfin, il a été estimé que la réalisation de dépistage génétique serait rentable si celui-ci permettait le

traitement précoce de 4% des patients atteints de DMLA exsudative (112). De nos jours, en France, on ne réalise pas de dépistage génétique, qui s'avère couteux, car aucun traitement préventif efficace ne peut être proposé.
Toutes ces stratégies de prévention sont donc indissociables de la prise en charge de la DMLA.

La prescription du Bevacizumab présente certains bénéfices pour les patients souffrant de DMLA néovasculaire. Elle n'entrave pas leurs parcours de soins. Le Bevacizumab est une préparation strictement hospitalière. Elle dispense le patient de retirer le produit d'injection en pharmacie de ville pour des patients pouvant avoir des limitations dans leurs activités quotidiennes. Ceci permet une diminution du stress lié à l'oubli du produit d'injection, ce qui arrive fréquemment dans la vraie vie. De plus, nous pouvons imaginer que certains patients ne respectent pas les conditions de conservation du produit (mise au froid, ...) ce qui pourrait causer une diminution de l'efficacité du principe actif.

Cependant pour l'ophtalmologiste, la prescription du Bevacizumab, autorisée et encadrée par la RTU est source de contraintes à prendre en compte. Selon la RTU, la prescription de la molécule dans le cadre d'une DMLA naïve néovasculaire doit être jugée « indispensable ». De plus, il doit informer le patient de la « non-conformité » à une AMM et compléter une fiche de prescription et de suivi pour chaque injection réalisée.

La RTU concerne, uniquement, les pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé dûment autorisées à réaliser des préparations hospitalières injectables. Cela limite l'accès à la prescription du Bevacizumab aux autres structures de soins et donc l'utilisation généralisée du Bevacizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire. De plus les normes de conditionnement du Bevacizumab, décrites dans la RTU, ne sont pas réalisables dans toutes les pharmacies hospitalières. Elles nécessitent la mise en place de matériel dédié (hotte à flux laminaire, conservation stérile, …). De plus la préparation des seringues pose des problèmes de ressources humaines et de temps de technicien pour des préparateurs devant dispenser de plus en plus de traitements (chimiothérapie, …). Dans le cadre du projet nous avons contacté des centres hospitaliers qui pourraient être autorisés à conditionner le Bevacizumab de par leurs statuts, or de nombreux pharmaciens ne sont pas favorables à la préparation des

seringues de bevacizumab car ils estiment ne pas être en mesure de respecter les normes de la RTU.
Une étroite collaboration avec la pharmacie hospitalière a été nécessaire pour que ce projet aboutisse.

A titre personnel j'ai été impliquée dès le début de ce projet, depuis la lettre d'intention à aujourd'hui. J'ai donc pu assister à toutes les étapes de la conception du projet.
Dans un objectif d'évolution permanente de nos pratiques médicales, la recherche est un domaine clé. Cela m'aura permis de suivre toutes les étapes d'un travail universitaire ainsi que de partager avec les différents intervenants de la DRCI. La réalisation d'un PRME ne peut pas s'envisager sans une étroite collaboration avec tous les acteurs du projet. De plus, l'aspect économique de ce projet permet de s'intéresser à une dimension de la santé à laquelle nous sommes peu confrontés lors de notre internat. Or ces critères de ratio coût/utilité sont majeurs dans un objectif de viabilité de notre système de santé et concernent tous les acteurs de la santé.

Evidemment un certain nombre de difficultés se sont posées lors de la création de ce projet. Assurer la collaboration de tous les acteurs et la compréhension de chacun du projet a demandé du temps. Le changement d'orientation du projet d'une analyse d'efficacité vers une modélisation économique aura demandé de nombreuses modifications. Mais elle aura permis l'élaboration d'un projet plus adapté aux problématiques de santé publique actuelles. Initialement lors de la soumission de la lettre d'intention, l'objectif principal n'avait pas été clairement défini et prévoyait d'intégrer deux critères de jugement principal. Lors de la deuxième étape de ce projet, notre nature de clinicien nous a fait retenir l'évaluation clinique de la non infériorité du Bevacizumab avant l'analyse économique. Mais cela n'était pas adapté à la problématique d'un PRME.
La compréhension et les enjeux des différents appels à projets doivent être bien compris avant de soumettre un projet de recherche.

Conclusion

Le but de ce projet était d'évaluer les IVT de Bevacizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire en comparaison aux autres anti-VEGF. Il concernait tous les aspects du Bevacizumab : son coût, son conditionnement en pharmacie, son efficacité et sa tolérance.
Ce projet faisait suite à la RTU, qui elle-même est dans l'intérêt de promouvoir la prescription du Bevacizumab. Quelles sont les perspectives envisageables suite à ce projet de recherche ? Si le projet de recherche abonde dans le sens de la littérature internationale, le Bevacizumab constituerait alors un traitement de première intention dans le traitement de la DMLA néovasculaire ayant une efficacité et une tolérance comparable aux autres traitements mais primant par son atout économique.

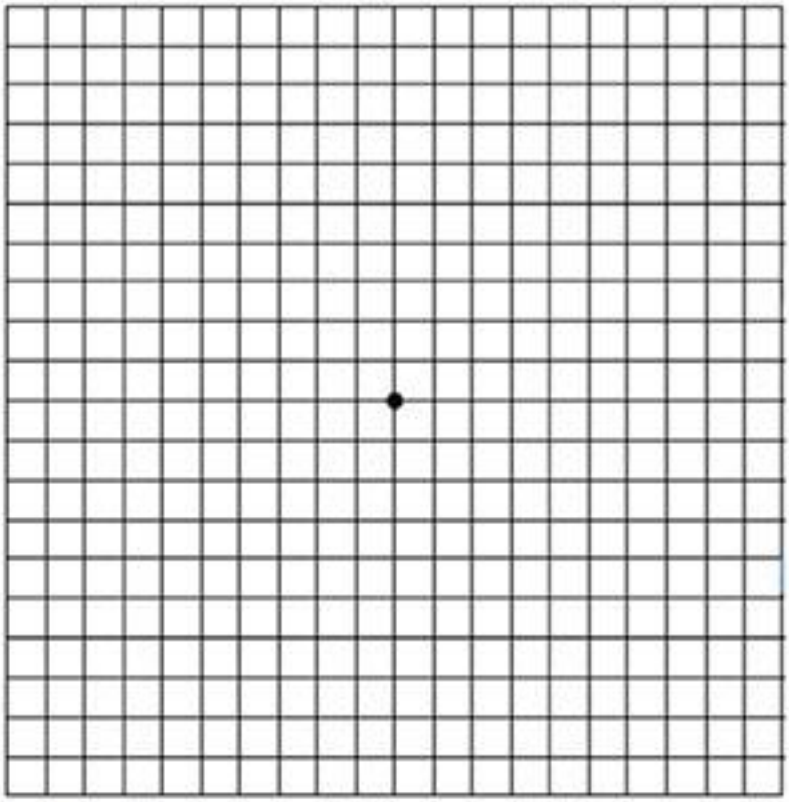
Suite à l'achèvement de ce projet et son évaluation par la HAS, le Bevacizumab pourrait alors bénéficier d'une AMM dans le traitement de la DMLA néovasculaire. Le développement d'un conditionnement plus adapté, sous la forme de seringue pré-remplie distribuée en pharmacie de ville, permettrait alors un meilleur accès au traitement. De plus, d'autres pathologies pourraient être concernées par ce traitement comme l'œdème maculaire diabétique (113), l'œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse (114) et les néovascularisations secondaires à la myopie forte (115) ; pathologies pour lesquelles le Bevacizumab a déjà fait la preuve de son efficacité.

De nombreux pays ont d'ores et déjà adopté ce traitement.
Les économies réalisées grâce à l'utilisation du Bevacizumab entre 2008 et 2015 pour une DMLA exsudative aux Etats-Unis ont été estimées à 17,3 milliards de dollars (116). Aux Etats-Unis, 959 945 injections anti-VEGF ont été réalisées chez 124 835 patients de 2006 à 2015, dont 64,6% de Bevacizumab, 22,0% de Ranibizumab et 13,4% d'Aflibercept (117).
Des économies supplémentaires auraient découlé de l'utilisation du Bevacizumab si il avait été prescrit pour d'autres pathologies.

Ces économies réalisées pour alors être utilisées dans la recherche médicale, le développement de nouveaux traitements pour des pathologies ne bénéficiant pas à l'heure actuelle de traitement curatif.

Annexe

Annexe 1 : Grille d'Amsler



Garder lunettes ou lentilles, se placer à une distance de 30 cm de la grille

Se cacher l'œil et regarder avec l'autre le centre de la grille

Répéter le test avec l'autre œil

Bibliographie

1. Foran S, Wang J, Mitchell P. Causes of incident visual impairment: The blue mountains eye study. Arch Ophthalmol. 2002 ; 120 : 613–9.

2. Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, Kifley A, Wang JJ. The Incidence and Progression of Age-Related Macular Degeneration over 15 Years: The Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 2015 ; 122 : 2482–9.

3. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2014 ; 2 : 106–16.

4. Buch H, Nielsen NV, Vinding T, Jensen GB, Prause JU, la Cour M. 14-Year Incidence, Progression, and Visual Morbidity of Age-Related Maculopathy: The Copenhagen City Eye Study. Ophthalmology. 2005 ; 112 : 787–98.

5. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PM, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older europeans: The european eye study (eureye). Arch Ophthalmol. 2006 ; 124 : 529–35.

6. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-Year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration: The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 2007 ; 114 : 253–62.

7. Jonasson F, Fisher DE, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, Klein R, Launer LJ, et al. Five-Year Incidence, Progression, and Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration: The Age, Gene/Environment Susceptibility Study. Ophthalmology. 2014 ; 12 : 1766–72.

8. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. Ophthalmology. 2017 ; 124 : 1753–63.

9. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, Wathern AK, Wormald R, Fletcher AE, et al. Incidence of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Meta-analysis. Am J Ophthalmol. 2015 ; 160 : 85–93.

10. Erke MG, Bertelsen G, Peto T, Sjølie AK, Lindekleiv H, Njølstad I. Prevalence of Age-related Macular Degeneration in Elderly Caucasians: The Tromsø Eye Study. Ophthalmology. 2012 ; 119 : 1737–43.

11. Jonas JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. Asia-Pac J Ophthalmol. 2017 ; 6 : 493–7.

12. Skaat A, Chetrit A, Belkin M, Kinori M, Kalter-Leibovici O. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. Am J Ophthalmol. 2012 ; 153 : 214–21.

13. The Eye Diseases Prevalence Research Group*. PRevalence of age-related macular degeneration in the united states. Arch Ophthalmol. 2004 ; 122 : 564–72.

14. Parier V, Soubrane G. La dégénérescence maculaire liée à l'âge. Rev Médecine Interne. 2008 ; 29 : 215–23.

15. Srinivasan S, Swaminathan G, Kulothungan V, Raman R, Sharma T, Medscape. Prevalence and the risk factors for visual impairment in age-related macular degeneration. Eye Lond Engl. 2017 ; 31 : 846–55.

16. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piault E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. BMC Ophthalmol. 2010 ; 10 : 31.

17. Seddon JM, Silver RE, Kwong M, Rosner B. Risk Prediction for Progression of Macular Degeneration: 10 Common and Rare Genetic Variants, Demographic, Environmental, and Macular Covariates. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 ; 56 : 2192–202.

18. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2004 ; 137 : 486–95.

19. Abdelfattah NS, Zhang H, Boyer DS, Sadda SR. Progression of macular atrophy in patients with neovascular age-related macular degeneration undergoing antivascular endothelial growth factor therapy. Retina. 2016 ; 36 : 1843-50.

20. Fletcher DC, Schuchard RA. Visual function in patients with choroidal neovascularization resulting from age-related macular degeneration: the importance of looking beyond visual acuity. Optom Vis Sci. 2006 ; 83 : 178–89.

21. Slakter JS, Stur M. Quality of Life in Patients With Age-related Macular Degeneration: Impact of the Condition and Benefits of Treatment. Surv Ophthalmol. 2005 ; 50 : 263–73.

22. Rovner BW, Casten RJ. Activity loss and depression in age-related macular degeneration. Am J Geriatr Psychiatry. 2002 ; 10 : 305–10.

23. Gopinath B, Liew G, Burlutsky G, Mitchell P. Age-related macular degeneration and 5-year incidence of impaired activities of daily living. Maturitas. 2014 ; 77 : 263–6.

24. Brody BL, Gamst AC, Williams RA, Smith AR, Lau PW, Dolnak D, et al. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2001 ; 108 : 1893–900.

25. Sobrin L, Seddon JM. Nature and nurture- genes and environment- predict onset and progression of macular degeneration. Prog Retin Eye Res. 2014 ; 40 : 1–15.

26. Bhutto I, Lutty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. Mol Aspects Med. 2012 ; 33 : 295–317.

27. Whitmore SS, Sohn EH, Chirco KR, Drack AV, Stone EM, Tucker BA, et al. Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: implications for pathophysiology and therapy. Prog Retin Eye Res. 2015 ; 45 : 1–29.

28. Datta S, Cano M, Ebrahimi K, Wang L, Handa JT. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. Prog Retin Eye Res. 2017 ; 60 : 201–18.

29. Dietzel M, Farwick A, Hense H-W. Genetic and risk factors for exudative AMD. Ophthalmologe. 2010 ; 107 : 1103–8.

30. Cascella R, Strafella C, Caputo V, Errichiello V, Zampatti S, Milano F, et al. Towards the application of precision medicine in Age-Related Macular Degeneration. Prog Retin Eye Res. 2018 ; 63 : 132–46.

31. Bhutto IA, Baba T, Merges C, Juriasinghani V, McLeod DS, Lutty GA. C-reactive protein and complement factor H in aged human eyes and eyes with age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2011 ; 95 : 1323–30.

32. Ng EWM, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol. 2005 ; 40 : 352–68.

33. Bhutto IA, McLeod DS, Hasegawa T, Kim SY, Merges C, Tong P, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. Exp Eye Res. 2006 ; 82 : 99–110.

34. Meyers KJ, Liu Z, Millen AE, Iyengar SK, Blodi BA, Johnson E, et al. Joint Associations of Diet, Lifestyle, and Genes with Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2015 ; 122 : 2286–94.

35. Maller J, George S, Purcell S, Fagerness J, Altshuler D, Daly MJ, et al. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. Nat Genet. 2006 ; 38 : 1055–9.

36. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. Br J Ophthalmol. 2006 ; 90 : 1542–7.

37. Lytvynchuk L, Sergienko A, Lavrenchuk G, Petrovski G. Antiproliferative, Apoptotic, and Autophagic Activity of Ranibizumab, Bevacizumab, Pegaptanib, and Aflibercept on Fibroblasts: Implication for Choroidal Neovascularization. J Ophthalmol. 2015 ; 2015 : 934–63

38. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med. 2006 ; 355 : 1419–31.

39. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: PIER Study Year 2. Am J Ophthalmol. 2010 ; 150 : 315–24.

40. Cho H, Weber ML, Shah CP, Heier JS. Initial utilization of aflibercept in exudative age-related macular degeneration. Eur J Ophthalmol. 2014 ; 24 : 576–81.

41. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2016 ; 2 : CD011346.

42. Lynch SS, Cheng CM. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. Ann Pharmacother. 2007 ; 41 : 614–25.

43. Schouten JSAG, La Heij EC, Webers CAB, Lundqvist IJ, Hendrikse F. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010 ; 248 : 453–454.

44. Arias L, Caminal JM, Casas L, Masuet C, Badia MB, Rubio M, et al. A study comparing two protocols of treatment with intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2008 ; 92 : 1636–41.

45. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. Retina. 2006 ; 26 : 383–90.

46. Arevalo JF, Sánchez JG, Wu L, Berrocal MH, Alezzandrini AA, Restrepo N, et al. Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration at twenty-four months: the Pan-American Collaborative Retina Study. Ophthalmology. 2010 ; 117 : 1974–81.

47. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR, Ai E, Jumper JM, Fu A. Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. Retina. 2007 ; 27 : 432–8.

48. Bidot ML, Malvitte L, Bidot S, Bron A, Creuzot-Garcher C. Étude préliminaire sur l'efficacité de trois injections intravitréennes de bevacizumab dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative. J Fr Ophtalmol. 2011 ; 34 : 376–81.

49. Madhusudhana KC, Hannan SR, Williams CPR, Goverdhan SV, Rennie C, Lotery AJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for the treatment of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: results from 118 cases. Br J Ophthalmol. 2007 ; 91 : 1716–7.

50. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, Ying G-S, Jaffe GJ, Daniel E, et al. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. Ophthalmology. 2016 ; 123 : 1751–61.

51. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. The Lancet. 2013 ; 382 : 1258–67.

52. Biswas P, Sengupta S, Choudhary R, Home S, Paul A, Sinha S. Comparing ranibizumab with bevacizumab. Ophthalmology. 2011 ; 118 : 600.

53. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. Eye Lond Engl. 2010 ; 24 : 1708–15.

54. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2013 ; 97 : 266–71.

55. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. Ophthalmology. 2013 ; 120 : 2300–9.

56. Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, Vedula SS, Hawkins BS. Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Cochrane Systematic Review. Ophthalmology. 2016 ; 123 : 70–7.

57. Poku E, Brazier J, Carlton J, Ferreira A. Health state utilities in patients with diabetic retinopathy, diabetic macular oedema and age-related macular degeneration: a systematic review. BMC Ophthalmol. 2013 ; 13 : 74.

58. Raftery J, Clegg A, Jones J, Tan SC, Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. Br J Ophthalmol. 2007 ; 91 : 1244–6.

59. Patel JJ, Mendes MAS, Bounthavong M, Christopher MLD, Boggie D, Morreale AP. Cost-utility analysis of bevacizumab versus ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration using a Markov model. J Eval Clin Pract. 2012 ; 18 : 247–55.

60. Butt T, Lee A, Lee C, Tufail A. The cost-effectiveness of initiating ranibizumab therapy in eyes with neovascular AMD with good vision: an economic model using real-world outcomes. BMJ Open [Internet]. 2015 May [cited 2016 Dec 27];5(5). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4431059/

61. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Qual Life Res. 2005 ; 14 : 1523–32.

62. Tsiplova K, Pullenayegum E, Cooke T, Xie F. EQ-5D-derived health utilities and minimally important differences for chronic health conditions: 2011 Commonwealth Fund Survey of Sicker Adults in Canada. Qual Life Res. 2016 ; 25 : 3009-3016.

63. Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. Eur J Health Econ. 2013 ; 14 : 57–66.

64. Deonandan R, Jones S. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs for the Treatment of Retinal Conditions: A Review of the Safety [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447607/

65. Del Giovane C, Vacchi L, Mavridis D, Filippini G, Salanti G. Network meta-analysis models to account for variability in treatment definitions: application to dose effects. Stat Med. 2013 ; 32 : 25–39.

66. Owen RK, Tincello DG, Keith RA. Network meta-analysis: development of a three-level hierarchical modeling approach incorporating dose-related constraints. Value Health. 2015 ; 18 : 116–26.

67. Schmier JK, Hulme-Lowe CK. Cost-Effectiveness Models in Age-Related Macular Degeneration: Issues and Challenges. PharmacoEconomics. 2016 ; 34 : 259–72.

68. Wu B, Li J, Lin H, Wu H. Different Strategies for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration in China: An Economic Evaluation. J Ophthalmol [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 27] ; 2016. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4855017/

69. Tamura H, Goto R, Akune Y, Hiratsuka Y, Hiragi S, Yamada M. The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Screening for Age-Related Macular Degeneration in Japan: A Markov Modeling Study. PloS One. 2015 ; 10 : e0133628.

70. Li H, Li X, Xie F. Economic evaluation of bevacizumab versus ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Zhonghua Yan Ke Za Zhi Chin J Ophthalmol. 2014 ; 50 : 426–33.

71. Espallargues M, Czoski-Murray CJ, Bansback NJ, Carlton J, Lewis GM, Hughes LA, et al. The impact of age-related macular degeneration on health status utility values. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005 ; 46 : 4016–23.

72. Bansback N, Czoski-Murray C, Carlton J, Lewis G, Hughes L, Espallargues M, et al. Determinants of health related quality of life and health state utility in patients with age related macular degeneration: the association of contrast sensitivity and visual acuity. Qual Life Res. 2007 ; 16 : 533–43.

73. Sahel J-A, Bandello F, Augustin A, Maurel F, Negrini C, Berdeaux GH, et al. Health-related quality of life and utility in patients with age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2007 ; 125 : 945–51.

74. Stein JD, Newman-Casey PA, Mrinalini T, Lee PP, Hutton DW. Cost-Effectiveness of Bevacizumab and Ranibizumab for Newly Diagnosed Neovascular Macular Degeneration. Ophthalmology. 2014 ; 121 : 936–45.

75. Elias FTS, Silva EN da, Belfort R, Silva MT, Atallah ÁN. Treatment Options for Age-Related Macular Degeneration: A Budget Impact Analysis from the Perspective of the Brazilian Public Health System. PloS One. 2015 ; 10 : e0139556.

76. Hodge W, Brown A, Kymes S, Cruess A, Blackhouse G, Hopkins R, et al. Pharmacologic management of neovascular age-related macular degeneration: systematic review of economic evidence and primary economic evaluation. Can J Ophthalmol. 2010 ; 45 : 223–30.

77. Vottonen P, Kankaanpää E. Cost-effectiveness of treating wet age-related macular degeneration at the Kuopio University Hospital in Finland based on a two-eye Markov transition model. Acta Ophthalmol. 2016 ; 94 : 652–6.

78. Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA, Abangma G, Raftery J, Harding SP, et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. BMJ Open [Internet]. 2014 Jul [cited 2016 Jul 6];4(7). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4120317/

79. Van Asten F, Michels CTJ, Hoyng CB, van der Wilt GJ, Klevering BJ, Rovers MM, et al. The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration-A cost-effectiveness analysis from a societal perspective. PloS One. 2018 ; 13 : e0197670.

80. Moreno TA, Kim SJ. Ranibizumab (Lucentis) versus Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: An Economic Disparity of Eye Health. Semin Ophthalmol. 2016 ; 31 : 378–84.

81. Piermarocchi S, Varano M, Parravano M, Oddone F, Sartore M, Ferrara R, et al. Quality of Vision Index: a new method to appraise visual function changes in age-related macular degeneration. Eur J Ophthalmol. 2011 ; 21 : 55–66.

82. Schmid MK, Bachmann LM, Fäs L, Kessels AG, Job OM, Thiel MA. Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis. Br J Ophthalmol. 2015 ; 99 : 141–6.

83. Poku E, Rathbone J, Wong R, Everson-Hock E, Essat M, Pandor A, et al. The safety of intravitreal bevacizumab monotherapy in adult ophthalmic conditions: systematic review. BMJ Open [Internet]. 2014 Jul [cited 2016 Dec 28];4(7). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4120420/

84. Nuzzi R, Tridico F. Local and systemic complications after intravitreal administration of anti-vascular endothelial growth factor agents in the treatment of different ocular diseases: a five-year retrospective study. Semin Ophthalmol. 2015 ; 30 : 129–35.

85. Sigford DK, Reddy S, Mollineaux C, Schaal S. Global reported endophthalmitis risk following intravitreal injections of anti-VEGF: a literature review and analysis. Clin Ophthalmol. 2015 ; 9 : 773–81.

86. Merani R, Hunyor AP. Endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection: a comprehensive review. Int J Retina Vitr [Internet]. 2015 Jul [cited 2016 Dec 28];1. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088471/

87. Shimada H, Hattori T, Mori R, Nakashizuka H, Fujita K, Yuzawa M. Minimizing the endophthalmitis rate following intravitreal injections using 0.25% povidone-iodine irrigation and surgical mask. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 ; 251 : 1885–90.

88. Schmucker CM, Rücker G, Sommer H, Virgili G, Loke YK, Oeller P, et al. Treatment as Required versus Regular Monthly Treatment in the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS One. 2015 ; 10 : e0137866.

89. Biagi C, Conti V, Montanaro N, Melis M, Buccellato E, Donati M, et al. Comparative safety profiles of intravitreal bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib: the analysis of the WHO database of adverse drug reactions. Eur J Clin Pharmacol. 2014 ; 70 : 1505–12.

90. Fong DS, Custis P, Howes J, Hsu J-W. Intravitreal bevacizumab and ranibizumab for age-related macular degeneration a multicenter, retrospective study. Ophthalmology. 2010 ; 117 : 298–302.

91. Sharma S, Johnson D, Abouammoh M, Hollands S, Brissette A. Rate of serious adverse effects in a series of bevacizumab and ranibizumab injections. Can J Ophthalmol. 2012 ; 47 : 275–9.

92. Abouammoh M, Sharma S. Ranibizumab versus bevacizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol. 2011 ; 22 : 152–8.

93. Johnson D, Sharma S. Ocular and systemic safety of bevacizumab and ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol. 2013 ; 24 : 205–12.

94. Wang W-J, Chen J, Zhang X-L, Yao M, Liu X-Y, Zhou Q, et al. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a Meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2015 ; 8 : 138–47.

95. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2014 ; 9 : CD011230.

96. Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, Forsaa V, Berger LH, Kinge B, et al. Ranibizumab or Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to the Lucentis Compared to Avastin Study Treat-and-Extend Protocol: Two-Year Results. Ophthalmology. 2016 ; 123 : 51–9.

97. Schauwvlieghe AME, Dijkman G, Hooymans JM, Verbraak FD, Hoyng CB, Dijkgraaf MGW, et al. Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study. PLoS ONE [Internet]. 2016 May [cited 2016 Jun 24];11(5). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874598/

98. Ng DS-C, Kwok AK-H, Tong JM-K, Chan CW-N, Li WW-T. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients in a clinical setting. Int J Ophthalmol. 2016 ; 9 : 424–30.

99. Feng X-F, Constable IJ, McAllister IL, Isaacs T. Comparison of visual acuity outcomes between ranibizumab and bevacizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration. Int J Ophthalmol. 2011; 4 : 85–8.

100. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. Retina. 2015 ; 35 : 187–93.

101. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to LUCAS Treat-and-Extend Protocol. Ophthalmology. 2015 ; 122 : 146–52.

102. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout JT, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2007 ; 27 : 439–44.

103. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. Ophthalmology. 2011 ; 118 : 663–71.

104. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A Variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-related

Macular Degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. Am J Ophthalmol. 2009 ; 148 : 43–58.

105. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology. 2009 ; 116 : 57–65.

106. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes S, Lotery AJ, Dakin HA, et al. A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN). Health Technol Assess. 2015 ; 19 : 1–298.

107. Maguire MG, Martin DF, Ying G, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, et al. Five-Year Outcomes with Anti–Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. Ophthalmology [Internet]. [cited 2016 Jul 5]; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642016300926

108. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol. 2014 Sep;98(9):1144–67.

109. Maringe E, Letesson E, Duncombe A, Muraine M, Genevois O. Evaluation of the efficacy of aflibercept's in the treatment of neovascular age-related macular degeneration in treatment-naive and switched patients. Report of 86 cases. J Fr Ophtalmol. 2016 ; 39 : 255–60.

110. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA. 2013 ; 309 : 2005–15.

111. Olk RJ, Peralta E, Gierhart DL, Brown GC, Brown MM. Triple combination therapy and zeaxanthin for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: an interventional comparative study and cost-effectiveness analysis. Int J Retina Vitreous. 2015 ; 1 : 22.

112. Brown GC, Brown MM, Lieske HB, Lieske PA, Brown KS. A Value-Based Medicine cost-utility analysis of genetic testing for neovascular macular degeneration. Int J Retina Vitreous. 2015 ; 1 : 19.

113. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Glassman AR, et al. Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Treatment: Analysis From the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Comparative Effectiveness Trial. JAMA Ophthalmol. 2016 ; 134 : 888–96.

114. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. Retina. 2006 ; 26 : 279–84.

115. Iacono P, Parodi MB, Papayannis A, Kontadakis S, Sheth S, Cascavilla ML, et al. Intravitreal ranibizumab versus bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization. Retina. 2012 ; 32 : 1539–46.

116. Rosenfeld PJ, Windsor MA, Feuer WJ, Sun SJJ, Frick KD, Swanson EA, et al. Estimating Medicare and patient savings from the use of bevacizumab for the treatment of exudative age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2018 ; 191 : 135–39.

117. Parikh R, Ross JS, Sangaralingham LR, Adelman RA, Shah ND, Barkmeier AJ. Trends of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Use in Ophthalmology Among Privately Insured and Medicare Advantage Patients. Ophthalmology. 2017 ; 124 : 352–8.

Étapes méthodologiques d'élaboration du projet de recherche médico-économique évaluant les traitements anti-VEGF dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Introduction: Les coûts liés aux traitements de la Dégénérescence maculaire Liée À l'Age (DMLA) constituent une des premières dépenses de santé. Le Bevacizumab présente un coût moindre par rapport aux autres traitements. L'impact médico-économique du traitement de la DMLA par le Bevacizumab n'a pas été évalué en France. L'objectif était d'exposer les différentes étapes méthodologiques de l'élaboration d'un Projet de Recherche Médico-Economique (PRME). **Matériel et méthodes**: La lettre d'intention synthétisait les principales caractéristiques de la recherche. Un PRME comprenait deux axes : « innovation en santé » pour démontrer l'efficience des technologies de santé, et « parcours de soins » comparant en vie réelle l'efficience des stratégies de prise en charge fondées sur des technologies de santé. **Résultats**: Ce projet visait à partir d'une modélisation économique à réaliser une analyse coût/utilité des modalités de prise en charge de la DMLA exsudative. Deux sous études étaient associées : 1) l'analyse de type micro-costing de la préparation des seringues de Bevacizumab et 2) l'évaluation non interventionnelle, multicentrique, prospective et transversale des scores d'utilité basés sur des niveaux d'acuité visuelle, de qualité de vie et de tous les coûts liés à la prise en charge. **Discussion**: L'évaluation de nos pratiques est primordiale de nos jours ; afin d'assurer la pérennisation de notre système de santé. La méthodologie d'un PRME doit être adaptée afin d'en tirer des conclusions fiables. **Conclusion**: Celles-ci sont évaluées par les autorités afin de standardiser nos pratiques. Le Bevacizumab pourrait faire l'objet d'une évolution de ces recommandations.

***Mots-clés**: Projet de Recherche Médico-Économique, Méthodologie, Analyse Coût/Utilité, Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age, Bevacizumab*

Methodological steps of the elaboration of Medico-Economic Research Project evaluating the anti-VEGF treatments in Age Related Macular Degeneration treatment.

Objective: The costs related to the treatments of Age Related Macular Degeneration (AMD) are one of the first health expenses. Bevacizumab has a lower cost compared to others treatments. The medical and economic impact of AMD treatment with Bevacizumab has not been evaluated in France. The aim was to expose the methodological steps of the elaboration of one Medico-Economic Research Project (PRME). **Methods:** The Letter of Intent summarized the mean characteristics of the research. A PRME included two axes: « health innovation » to demonstrate the efficiency of health technologies, and « care pathways » comparing in real life efficiency of health technology-based management strategies. **Results:** This project was based on economic modeling to perform a cost/utility analysis of the management of wet AMD. Two sub-studies were associated: 1) micro-costing analysis of Bevacizumab injection preparation and 2) non-interventional, multicentric, prospective and cross-sectional evaluation of utility scores based on visual acuity levels, quality of life and all costs associated with care. **Conclusions:** The evaluation of our practices is essential today; to ensure the sustainability of our health system. The methodology of a PRME must be adapted in order to draw reliable conclusions. These are evaluated by the authority in order to standardize our practices. Bevacizumab could be subject to an evolution of these recommendations.

***Keywords:** Medico-Economic Research Project, Methodology, Cost/Utility analysis, Age Related Macular Degeneration, Bevacizumab*