



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 JUILLET 2021

ranibizumab

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie
LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Avis défavorable au remboursement dans les autres cas.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'optimisation de la prise en charge du diabète et de ses facteurs de risque (équilibre glycémique, tensionnel, lipidique et arrêt du tabac) sont un préalable à toute autre prise en charge pour traiter la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD). Le contrôle de la glycémie ainsi que celui de la tension artérielle, dans les limites requises par les sociétés savantes peuvent permettre de maîtriser la progression de la rétinopathie ou de l'OMD.

Parmi les autres types de prise en charge disponibles, la photocoagulation au laser focal, traitement de référence, est réservé aux formes focales d'œdème maculaire situés à distance de la fovéa, et éventuellement en cas d'OMD sévère atteignant la région centrale, lorsqu'il existe des diffusions à partir de micro-anévrysmes accessibles au traitement par laser et que l'acuité visuelle est normale. Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Le traitement médicamenteux comporte les anti-VEGF en injections intravitréennes (ranibizumab et aflibercept) et les corticoïdes en implant intravitréen [OZURDEX (dexaméthasone), et ILUVIEN, (acétonide de fluocinolone)].

Les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] en injections intravitréennes sont des traitements de 1^{ère} intention lorsque la baisse visuelle est associée une forme diffuse d'OMD ou en cas de fuites proches du centre de la macula.

L'AMM d'OZURDEX (dexaméthasone) limite son utilisation d'une part, aux patients pseudophaques ou aux patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas, sous-populations dans lesquelles il est considéré comme un traitement de 1^{ère} intention, et d'autre part, aux patients ne répondant pas suffisamment à un traitement non-corticoïde soit en traitement de 2^{ème} intention.

Pour les anti-VEGF, comme pour OZURDEX (dexaméthasone), la Commission recommande que ces traitements soient utilisés lorsque l'acuité visuelle est devenue inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et OZURDEX (dexaméthasone) chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité, du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires et des capacités du patient à observer le traitement.

Dans les OMD chroniques, l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (ILUVIEN) est une option thérapeutique, en cas d'échec aux autres traitements, notamment aux anti-VEGF, à OZURDEX (dexaméthasone) et au laser, si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

L'OMD associé à une traction vitréomaculaire est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie reste le traitement de choix. Cette forme d'OMD est rare : elle concernerait moins de 5 % des œdèmes.

Place de LUCENTIS (ranibizumab) dans la stratégie thérapeutique :

LUCENTIS (ranibizumab), anti-VEGF, reste un traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10, et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité [antécédent de glaucome ou d'hypertonie oculaire, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement.

| | |
|--|---|
| Motif de l'examen | Réévaluation à la demande de la Commission |
| Indication concernée | Lucentis est indiqué chez les adultes dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). |
| SMR | Le SMR reste IMPORTANT uniquement dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Il reste INSUFFISANT dans les autres cas. |
| ASMR | <u>Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée :</u> Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - des résultats à long terme des études cliniques disponibles, en particulier ceux issus des études de phase III RESTORE (36 mois) ; gain d'acuité visuelle de +8,0 lettres et RIDE (48 mois) ; gain d'acuité visuelle de + 11,4 lettres, suggérant le maintien de l'efficacité et du profil de tolérance du ranibizumab en injections intravitréennes chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD ; mais considérant : <ul style="list-style-type: none"> - les données de la cohorte prospective de l'étude observationnelle BOREAL-OMD suggérant, après 36 mois de suivi, une efficacité moindre dans la pratique courante (inférieure au seuil de pertinence clinique de 5 lettres), que celle observée dans les études cliniques de phase III RESTORE et RIDE (variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée de +4,1 lettres dans l'étude BOREAL-OMD, +8,0 lettres dans l'extension de l'étude RESTORE et +11,4 lettres dans l'étude RIDE) ; - l'absence de gain démontré en termes de qualité de vie ; - l'absence d'études comparatives randomisées ayant comparé l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,5 mg (LUCENTIS) à celles de l'aflibercept (EYLEA) et de l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX) à moyen et long terme ; la Commission estime que LUCENTIS (ranibizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, comportant EYLEA (aflibercept) et OZURDEX (dexaméthasone), de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte en cas formes diffuses ou de fuites proches du centre de la macula, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée. <u>Dans les autres situations</u> : sans objet. |
| ISP | LUCENTIS (ranibizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | LUCENTIS (ranibizumab), anti-VEGF, reste un traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10, et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité [antécédent de glaucome ou d'hypertonie oculaire, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-vasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement. |

| | |
|-------------------------|---|
| Population cible | Environ 23 760 patients . |
| Recommandations | La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception. |

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation à la demande de la Commission, conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale, des spécialités LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab), solution injectable et solution injectable en seringue préremplie, dans **le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chez l'adulte**.

LUCENTIS (ranibizumab) est un anti-VEGF, qui dispose d'une AMM dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD chez l'adulte depuis le 6 janvier 2011.

Dans son avis d'inscription du 22 juin 2011¹, la Commission de la Transparence avait considéré que :

- LUCENTIS (ranibizumab) avait un **service médical rendu (SMR) important** avec un **impact sur la santé publique (ISP) considéré faible** et une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie thérapeutique et **dans un périmètre d'indication limité** au traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée et que le **SMR était insuffisant dans les autres cas**.
- LUCENTIS (ranibizumab) était un **traitement de première intention** de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Dans cet avis, la Commission avait également demandé au laboratoire de fournir des données complémentaires permettant d'évaluer la place de LUCENTIS (ranibizumab) par rapport aux alternatives disponibles dans le traitement de l'OMD en France ainsi que l'impact de LUCENTIS (ranibizumab) sur l'évolution de l'acuité visuelle (à moyen et long termes), sur la qualité de vie et le handicap évité des patients traités. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement devaient être analysés.

La Commission avait formulé une demande de données complémentaires sur :

- les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, notamment type et ancienneté de diabète) et de suivi (contrôle de l'HB1Ac, contrôle pression artérielle, traitements antérieurs, traitements associés) ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les fréquences d'injections et les modalités de suivi de l'acuité visuelle ;
- l'observance du traitement et les motifs de maintien et d'arrêt (tolérance, inefficacité, autres).

Afin de répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle BOREAL-OMD. Cette étude comporte deux volets :

- une **étude transversale ou observatoire** BOREAL-OMD, afin d'évaluer la place de LUCENTIS (ranibizumab) dans la prise en charge de la pathologie ;
- une **cohorte prospective** ou cohorte BOREAL-OMD afin d'évaluer l'évolution de l'acuité visuelle à 12 mois des patients débutant un traitement par LUCENTIS (ranibizumab) pour une baisse d'acuité visuelle due à un OMD, ainsi que de décrire les modalités d'utilisation et de suivi du traitement.

La Commission de la Transparence a précédemment examiné, d'une part, les résultats du volet transversal (Observatoire) de l'étude BOREAL OMD (avis du 2 décembre 2015) et, d'autre part, les résultats à 12 mois et 24 mois de suivi (avis du 19 septembre 2018).

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22 juin 2011 pour LUCENTIS (ranibizumab). Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/lucentis_-_ct-9548.pdf

Le présent examen de réévaluation de LUCENTIS (ranibizumab) s'appuie notamment sur les résultats finaux à 36 mois de suivi de la cohorte prospective de l'étude BOREAL-OMD.

02 INDICATIONS

Indications communes à LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue préremplie :

- « Lucentis (ranibizumab) est indiqué chez les adultes dans :
- Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
 - **Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).**
 - Le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP)
 - Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)
 - Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) ».

Indication spécifique à LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable :

- « Lucentis (ranibizumab) est indiqué chez les prématurés dans :
- Le traitement de la rétinopathie du prématuré (RP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+), zone II (stade 3+) ou la AP-RP (forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré). »

03 POSOLOGIE

« Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

Chez les adultes

La dose recommandée de Lucentis chez les adultes est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Le traitement chez les adultes sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, RDP et d'OBVR ou d'OVCR, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires.

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, Lucentis devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluoréscéine.

Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de deux semaines à la fois dans les cas de DMLA mais pourra être prolongé d'un mois à la fois dans les cas d'OMD. [...]

Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence.

[...]

Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR
Des données concernant l'administration concomitante de Lucentis et d'une photocoagulation au laser sont disponibles (voir rubrique 5.1 du RCP). Si les deux traitements sont réalisés le même jour, Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser. Lucentis peut être administré aux patients ayant été traités précédemment par photocoagulation au laser.

[...]

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée.

04 BESOIN MEDICAL

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une complication de la rétinopathie diabétique.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est estimée à 5,2 % en 2019, soit plus de 3,5 millions de personnes traitées pour un diabète².

La prévalence de l'OMD chez les diabétiques a été estimée à 3 %³. L'OMD engendre une baisse d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité. Il représente la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans³.

L'OMD est défini par un épaississement de la rétine maculaire, lié à une altération de la barrière hémato-rétinienne qui mène à l'accumulation de fluides au niveau de la rétine. L'hypoxie induite par des occlusions capillaires déclenche la libération de facteurs pro-angiogéniques et pro-inflammatoires.

Son diagnostic repose sur un examen clinique comprenant d'une part, la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée, pour évaluer le retentissement fonctionnel, et d'autre part, la constatation de cet épaississement rétinien en biomicroscopie et par tomographie par cohérence optique (OCT). L'angiographie à la fluorescéine complète l'examen en mettant en évidence les zones de diffusion, ce qui permet de classer les œdèmes en type focal, diffus ou mixte. D'autres examens complémentaires peuvent être pratiqués pour le diagnostic de l'OMD (fond d'œil)³.

Les principaux facteurs de risque de l'OMD sont la durée du diabète, le mauvais contrôle du diabète et de la tension artérielle. Par conséquent, le maintien des équilibres glycémique⁴ et tensionnel⁵ sont les objectifs initiaux de la prise en charge.

La photocoagulation au laser focal, traitement de référence, s'adresse uniquement aux formes focales d'œdème maculaire situées à distance de la fovéa, et éventuellement en cas d'OMD sévère

² Santé publique France. Prévalence et incidence du diabète. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete> [consulté le 19 mars 2020]

³ Creuset-Garcher C, Massin P, Glacet-Bernard A, Weber M. Rapport SFO 2016. Œdème maculaire diabétique. Disponible sur : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100021.html

⁴ DCCT – The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86

⁵ UK Prospective Diabetes Study Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13

atteignant la région centrale, lorsqu'il existe des diffusions à partir de micro-anévrysmes accessibles au traitement par laser et que l'acuité visuelle est normale³. Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Dans le cas d'un œdème maculaire atteignant la région centrale, associé à une baisse d'acuité visuelle significative (acuité visuelle \leq 5/10), en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et une prise en charge du diabète optimisée, le traitement fait appel aux anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept) en injections intravitréennes.

Chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un OMD, l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX) peut être utilisé lorsque la baisse d'acuité visuelle est devenue inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée chez les patients pseudophaques ou chez les patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas ou chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

Dans les OMD chroniques, en cas d'échec de ces traitements, un implant d'acétate de fluocinolone (LUVIEN) est indiqué si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

L'OMD associé à une traction vitréo-maculaire est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie reste le traitement de choix. Cette forme d'OMD est rare : elle concernerait moins de 5 % des œdèmes³.

Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par la photocoagulation au laser, l'aflibercept, seul autre anti-VEGF ayant une AMM dans cette indication, et les corticoïdes en implant intravitréen [OZURDEX (dexaméthasone) et, en dernier recours, LUVIEN (acétonide de fluocinolone)]. Ces médicaments sont utilisés dans des populations particulières et comportent des risques de tolérance. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés notamment dans les formes diffuses ou de fuites proches du centre de la macula qui ne peuvent bénéficier de la photocoagulation au laser.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'indication de l'AMM. Par conséquent, les CCP de LUCENTIS (ranibizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.

05.1 Médicaments

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT* identique | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge |
|---|-------------------|---|------------------------------|---|---|-----------------|
| Anti-VEGF en injection intravitréenne | | | | | | |
| EYLEA Aflibercept <i>Bayer healthcare</i> | Oui | Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD. | 18/03/2015 | Important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un OMD en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Insuffisant dans les autres cas. Pas d'ISP | Comme LUCENTIS (ranibizumab), EYLEA 40 mg/ml (aflibercept), solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie, apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. | Oui |
| | | | En cours de réévaluation | | | |
| Corticoïde en implant intravitréen | | | | | | |
| OZURDEX Dexaméthasone (implant intravitréen) | Non | Traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique | Renouvellement 06/04/2016 | Modéré lorsque la baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients : | ASMR V par rapport à LUCENTIS (ranibizumab) chez les patients adultes pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. | Oui |

| | | | | |
|---------------------|--|--------------------------|--|--|
| Allergan France SAS | (OMD) chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. | Inscription 29/04/2015 | <ul style="list-style-type: none"> - pseudophaques, - ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde. - ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. <p>Insuffisant dans les autres cas. Pas d'ISP</p> | <p>ASMR V par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de réponse insuffisante à un traitement non-corticoïde.</p> <p>ASMR V par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.</p> |
| | | En cours de réévaluation | | |

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter qu'un autre corticoïde en implant dispose d'une AMM dans le traitement de l'OMD, ILUVIEN (acétonide de fluocinolone en implant intravitréen), dont l'AMM limite son utilisation en dernière intention lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, il n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent de LUCENTIS (ranibizumab).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

D'autres traitements non médicamenteux peuvent être utilisés dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD :

- photocoagulation au laser
- vitrectomie

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LUCENTIS (ranibizumab) sont :

- dans l'indication de l'AMM : l'ensemble des médicaments et thérapeutiques cités ci-dessus ;
- dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission et limité « aux patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un OMD en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée » : EYLEA (aflibercept) et, uniquement en 1^{ère} intention chez les patients pseudophaques : OZURDEX (dexaméthasone) ;
- dans le périmètre non retenu pour le remboursement : photocoagulation au laser dans les formes focales.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge en Europe

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

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|----------------------|--|
| | Oui / Non / En cours | Population : celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | Oui | Celle de l'AMM – prise en charge Ville + Hôpital |
| Allemagne | Oui | Celle de l'AMM |
| Pays-Bas | Oui | Pris en charge à 100 % pour l'indication en 2 ^e ligne de traitement |
| Belgique | Oui | Prise en charge hospitalière uniquement (100 %), limitée aux diabètes de types I/II bien contrôlés (HbA1c < 8 %) |
| Espagne | Oui | Celle de l'AMM |
| Italie | Oui | Celle de l'AMM |

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité LUCENTIS (ranibizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui validé en Europe.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|-----------------------|---|
| Date de l'avis | 22 juin 2011 (extension d'indication) |
| Indication | Lucentis est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). |
| SMR | <p>► L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.</p> <p>► Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.</p> <p>► <u>Intérêt de santé publique</u> :</p> <p>La rétinopathie diabétique constitue une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés^{6,7}. L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5 % des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire⁸. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.</p> <p>Le fardeau de l'œdème maculaire tient à la baisse d'acuité visuelle et aux incapacités et à la dégradation de la qualité de vie qu'elle engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le fardeau de santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré.</p> |

⁶ Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia 2002;45(12):1617-34.

⁷ Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350(1):48-58.

⁸ Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French Population. Diabetes Metab 2009; 35 (6): 431-8.

La réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète, l'amélioration du dépistage et du traitement des affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 55 et 66 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique 2007-2011).

Au vu des données disponibles, un impact faible est attendu de la spécialité LUCENTIS par rapport à la photocoagulation au laser sur la morbidité liée à l'OMD (en termes d'amélioration de l'acuité visuelle essentiellement) et sur la qualité de vie des patients traités. Cet impact est toutefois jugé modéré dans la sous-population de patients ne pouvant bénéficier d'un traitement par laser.

Cependant, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète ;
- de l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes, de la nécessité de réinjections fréquentes et des interrogations sur les critères du retraitement ;
- de l'insuffisance de données chez le patient diabétique mal contrôlé.

Par ailleurs, il est attendu un impact sur l'organisation des soins en raison d'un suivi en consultation très régulier des patients conditionné par leur mobilité.

La spécialité LUCENTIS devrait, malgré tout, être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS dans cette indication. Cet intérêt est **faible**.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Des données complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité à long terme du ranibizumab en monothérapie.

► La photocoagulation au laser est le traitement de référence de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. En l'absence, de données à long terme et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, LUCENTIS est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

Il existe une alternative thérapeutique : la photocoagulation au laser dans les formes focales.

Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, est **IMPORTANT** chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Il est **INSUFFISANT** dans les autres cas.

Place dans la stratégie thérapeutique

En l'absence de données à long terme sur l'utilisation du ranibizumab en monothérapie et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre, nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, le traitement par photocoagulation au laser reste le traitement de référence.

Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proche du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab doit être instauré lorsque l'acuité

| | |
|------------------------|--|
| | <p>visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, tel que cela est pratiqué pour la photocoagulation au laser, et uniquement si la prise en charge du diabète a été optimisée.</p> <p>En l'absence de données spécifiques, LUCENTIS (ranibizumab) n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.</p> <p>La place du ranibizumab reste à préciser en cas d'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.</p> |
| ASMR | <p>Dans la mesure où l'on ne dispose pas de données sur le maintien à long terme de l'efficacité de LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab), solution injectable, en monothérapie sur l'acuité visuelle, il est considéré que cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.</p> |
| Demande d'étude | <p>la Commission de la transparence demande au laboratoire de fournir des données complémentaires permettant d'évaluer la place de LUCENTIS (ranibizumab) par rapport aux alternatives disponibles (laser, corticoïdes, autres...) dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique en France ainsi que l'impact de LUCENTIS (ranibizumab) sur l'évolution de l'acuité visuelle (à moyen et long termes), sur la qualité de vie et le handicap évité des patients traités. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement devront être analysés. Des données devront notamment être présentées sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, notamment type et ancienneté de diabète) et de suivi (contrôle de l'HB1Ac, contrôle pression artérielle, traitements antérieurs, traitements associés) ; - les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les fréquences d'injections et les modalités de suivi de l'acuité visuelle ; - l'observance du traitement et les motifs de maintien et d'arrêt (tolérance, inefficacité, autres ...) ; <p>Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient apporter des données permettant de répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p> <p>La durée de l'étude, déterminée par le comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission.</p> |
| Date de l'avis | <p>Avis du 21 novembre 2012 (renouvellement de l'inscription et réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire dans l'indication « Traitement de la baisse visuelle due à l'OMD)</p> |
| Indication | <p>LUCENTIS (ranibizumab) est indiqué chez les adultes dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), - le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), - le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). |
| SMR | <ul style="list-style-type: none"> ▶ L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie. ▶ Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique. ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important. ▶ La photocoagulation au laser est le traitement de référence de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. En l'absence, de données à long terme et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, |

LUCENTIS est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

► Il existe une alternative thérapeutique : la photocoagulation au laser dans les formes focales.

► Intérêt de santé publique :

La rétinopathie diabétique constitue une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés^{9,10}. L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5% des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire¹¹. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.

Le fardeau de l'œdème maculaire tient à la baisse d'acuité visuelle et aux incapacités et à la dégradation de la qualité de vie qu'elle engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le fardeau de santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré.

La réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète, l'amélioration du dépistage et du traitement des affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 55 et 66 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique 2007-2011).

Au vu des données disponibles, un impact faible est attendu de la spécialité LUCENTIS par rapport à la photocoagulation au laser sur la morbidité liée à l'OMD (en termes d'amélioration de l'acuité visuelle essentiellement) et sur la qualité de vie des patients traités. Cet impact est toutefois jugé modéré dans la sous-population de patients ne pouvant bénéficier d'un traitement par laser.

Cependant, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète ;
- de l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes, de la nécessité de réinjections fréquentes et des interrogations sur les critères du retraitement ;
- de l'insuffisance de données chez le patient diabétique mal contrôlé.

Par ailleurs, il est attendu un impact sur l'organisation des soins en raison d'un suivi en consultation très régulier des patients conditionné par leur mobilité.

La spécialité LUCENTIS devrait, malgré tout, être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

- Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste **important** chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou

⁹Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia 2002;45(12):1617-34.

¹⁰ Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350(1):48-58.

¹¹ Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy: expected vs reported prevalence of cases in the French Population. Diabetes Metab 2009; 35 (6): 431-8.

| | |
|--|--|
| | de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Il reste insuffisant dans les autres cas. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | En l'absence de données à long terme sur l'utilisation du ranibizumab en monothérapie et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre, nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, le traitement par photocoagulation au laser reste le traitement de référence. Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proche du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab doit être instauré lorsque l'acuité visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, tel que cela est pratiqué pour la photocoagulation au laser, et uniquement si la prise en charge du diabète a été optimisée. En l'absence de données spécifiques, LUCENTIS (ranibizumab) n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse. |
| ASMR | OMD : Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) de LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab) est maintenue dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. |
| Demande d'étude | La Commission est en attente des résultats des études observationnelles demandées précédemment dans les indications du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD [...] |
| Autres recommandations | Sans objet |

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | Avis du 5 février 2014 (Inscription assurés sociaux et collectivités de compléments de gamme de LUCENTIS (ranibizumab)) <u>Spécialités concernées :</u> LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab), solution injectable (boîte de 1 flacon de 0,23 ml sans aiguille ni seringue) LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab), solution injectable en seringue préremplie (boîte de 1 seringue préremplie) |
| Indication | LUCENTIS est indiqué chez les adultes dans : <ul style="list-style-type: none"> - le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), - le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), - le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR), - le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF). |
| SMR | La Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab), solution injectable présenté en flacon de 0,23 ml sans aiguilles ni seringue, et de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie, est IMPORTANT dans les indications de l'AMM. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Sans objet |
| ASMR | Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations déjà inscrites. |
| Demande d'étude | Sans objet |
| Autres recommandations | Sans objet |

| | |
|--|---|
| Date de l'avis | Avis du 20 mai 2015 (Inscription assurés sociaux et collectivités d'un complément de gamme de LUCENTIS (ranibizumab)) Spécialité concernée : LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab), solution injectable (Boîte de 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille-filtre) |
| Indication | LUCENTIS (ranibizumab) est indiqué chez les adultes dans : <ul style="list-style-type: none"> - le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), - le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), - le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR), - le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF). |
| SMR | La Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS (ranibizumab) (flacon + aiguille filtre) est IMPORTANT , chez l'adulte, dans : <ul style="list-style-type: none"> - le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée ; [...] |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Sans objet |
| ASMR (libellé) | Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations déjà inscrites. |
| Demande d'étude | Sans objet |
| Autres recommandations | Sans objet |

| | |
|--|---|
| Date de l'avis | Avis du 2 décembre 2015 (nouvel examen faisant suite au dépôt des résultats de l'observatoire de l'étude post-inscription BOREAL-OMD) |
| Indication | Lucentis est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). |
| SMR | Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 22 juin 2011. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Actuellement, en l'absence de données à long terme sur l'utilisation du ranibizumab en monothérapie et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre, nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, le traitement par photocoagulation au laser reste le traitement de référence dans les formes focales n'impliquant pas le centre de la macula (sans baisse visuelle significative) ou en cas d'atteinte centrale (avec baisse visuelle) secondaire à des diffusions à partir de microanévrismes proches du centre de la macula (au-delà de 1000 à 1500 µm de la fovéola). Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire dans les formes diffuses (avec baisse visuelle significative) et les formes focales impliquant le centre de la macula ou en présence de microanévrismes proches du centre de la macula (à moins de 1000 à 1500 µm de la fovéola). Le traitement par ranibizumab doit être instauré lorsque l'acuité visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, et uniquement si la prise en charge du diabète (respect des objectifs d'HbA1c) et la prise en charge des autres facteurs de risque associés à l'OMD (en particulier l'hypertension artérielle, mais aussi dyslipidémie et syndrome d'apnées du sommeil) ont été optimisées. |

| | |
|-------------------------------|--|
| | <p>En l'absence de données spécifiques, LUNCENTIS (ranibizumab) n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.</p> <p>La place du ranibizumab reste à préciser en cas d'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.</p> <p>La Commission est dans l'attente des données sur l'impact de LUCENTIS (ranibizumab) sur l'évolution de l'acuité visuelle (à moyen et long termes), sur la qualité de vie, le handicap évité des patients traités et les modalités d'utilisation du traitement et de suivi de la cohorte prospective de l'étude BOREAL-OMD.</p> |
| ASMR | Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 22 juin 2011. |
| Demande d'étude) | Sans objet |
| Autres recommandations | Sans objet |

| | |
|--|---|
| Date de l'avis | 19 septembre 2018 (renouvellement de l'inscription) |
| Indication | Lucentis est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). |
| SMR | <p><u>OMD</u> :</p> <p>Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 21/11/2012 [...] n'ont pas à être modifiées.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :</p> <p>Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab) reste IMPORTANT chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.</p> <p>Il reste INSUFFISANT dans les autres cas pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.</p> |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p><u>OMD</u> :</p> <p>Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/11/2012 pour les indications dans la baisse visuelle secondaire à l'OMD [...], la place de LUCENTIS (ranibizumab) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.</p> |
| ASMR | Sans objet |
| Etudes demandées | Sans objet |
| Autres recommandations | Sans objet |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité LUCENTIS (ranibizumab) en 2011 avait principalement reposé sur les données suivantes :

- une étude de phase III (RESTORE¹²), de supériorité, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 mois, dont l'objectif était de comparer le ranibizumab au ranibizumab associé au laser et au laser seul chez des patients ayant une baisse de l'acuité visuelle due à un OMD.
- une étude de phase II (RESOLVE¹³) de supériorité, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 mois, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab par rapport à des injections simulées chez des patients ayant une atteinte visuelle secondaire à un OMD.
- une étude clinique réalisée par le réseau américain indépendant DRCRnet¹⁴ (*The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*), de supériorité, multicentrique, randomisée, en double ou simple aveugle, d'une durée de 3 ans, chez des patients ayant une baisse de l'acuité visuelle due à un OMD, dont l'objectif principal était de comparer 4 types de traitement :
 - o le ranibizumab 0,5 mg associé au laser concomitant focal ou en grille
 - o le ranibizumab 0,5 mg associé au laser différé si nécessaire (≥ 24 semaines) focal ou en grille,
 - o la triamcinolone en injection intravitréenne (hors AMM) associée au laser concomitant focal ou en grille,
 - o laser focal ou en grille + injections intravitréennes simulées (IVT)en termes de variation de l'acuité visuelle après 1 an de traitement par rapport à l'inclusion.

Lors du renouvellement d'inscription de LUCENTIS (ranibizumab) le 21 novembre 2012¹⁵, la Commission a examiné les nouvelles données suivantes déposées par le laboratoire :

- résultats de suivi à 36 mois ans de l'étude RESTORE¹⁶
- résultats complémentaires à 2 ans de l'étude du DRCRnet¹⁷
- résultats de l'étude REVEAL ayant comparé le ranibizumab en association au laser (concomitant ou différé) au laser seul (données Novartis).

Dans son avis du 2 décembre 2015¹⁸, la Commission a examiné les résultats finaux du volet transversal (Observatoire) de l'étude post-inscription BOREAL-OMD mise en place en réponse à la demande de la Commission dans son avis du 22 juin 2011¹ et dont l'objectif était d'évaluer la place de LUCENTIS (ranibizumab) dans la prise en charge de la pathologie.

¹² Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-25.

¹³ Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33:2399-405.

¹⁴ Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064-1077.e35.

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21 novembre 2012 pour LUCENTIS (ranibizumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-11934_LUCENTIS_21112012_AVIS_CT11934.pdf

¹⁶ Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, Gerstner O, Bouazza AS, Shen H, Osborne A, Mitchell P; RESTORE Extension Study Group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121:1045-53.

¹⁷ Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:609-14.

¹⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 2 décembre 2015 pour LUCENTIS (ranibizumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14867_LUCENTIS_PIC_EPI_Avis2_CT14867.pdf

Lors du renouvellement d'inscription de LUCENTIS (ranibizumab) le 19 septembre 2018¹⁹, la Commission a examiné les nouvelles données suivantes déposées par le laboratoire :

- l'étude RETAIN²⁰ de phase IIIb, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en simple aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,5 mg (administré selon le schéma d'administration « Treat and Extend ») avec ou sans laser *versus* un traitement par ranibizumab 0,5 mg selon le schéma PRN (*Pro Re Nata*²¹), chez des patients ayant un OMD diffus ou focal associé à une baisse d'acuité visuelle.
- les résultats de suivi à 5 ans de l'étude du DRCRnet²².
- les résultats à 5 ans des études RISE et RIDE²³, de phase III randomisées, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,3 mg (hors AMM) ou 0,5 mg mensuel *versus* placebo chez des patients atteints d'OMD.
- Méta-analyse Cochrane²⁴ de 18 études (dont 8 avec le ranibizumab) ayant évalué les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD.
- les résultats à 12 et 24 mois de la cohorte prospective de l'étude post-inscription BOREAL-OMD.

Les principaux résultats de ces études déjà examinés par la Commission dans les avis précédents sont rappelés ci-après (cf. « 8.1.1. Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission »).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont principalement :

- la mise à jour des résultats de la **méta-analyse Cochrane**²⁵ publiée en 2014, ayant évalué les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD, et analysée par la Commission à l'occasion de la demande de renouvellement de la spécialité LUCENTIS (ranibizumab) dans son avis du 19 septembre 2018²⁶.
- **Les résultats après 36 mois de suivi de la cohorte prospective** de l'étude post-inscription BOREAL-OMD.
- autres données issues de la littérature^{27,28,29}.
- données actualisées de tolérance et du suivi de pharmacovigilance.

¹⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 19 septembre 2018 pour LUCENTIS (ranibizumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16006_LUCENTIS_RI2017_PIS-AVIS2_CT16006.pdf

²⁰ Prünke C, Fajnkuchen F, Mahmood S et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol.* 2016;100:787-95

²¹ Schéma d'administration Pro Re Nata (PRN) : traitement « à la demande » où le patient aura une injection du traitement uniquement si on l'constate des récives exsudatives à l'OCT et/ou de baisse de l'acuité visuelle.

²² Elman MJ, Ayala A, Bressler NM et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology.* 2015;122:375-81.

²³ Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM et al. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology.* 2015;122:2504-13.e1.

²⁴ Virgili G, Parravano M, Menchini F et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 24;(10):CD007419.

²⁵ Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 16;10:CD007419.

²⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 19 septembre 2018 relatif au renouvellement d'inscription de LUCENTIS (ranibizumab).

²⁷ Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L, Gamulescu MA, Bertelmann T, Feucht N, Voegeler J, Koch M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S, Spital G; OCEAN study group. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther.* 2018;9:2271-2289.

²⁸ Epstein D, Amrén U. LONG-TIME OUTCOME IN PATIENTS TREATED WITH RANIBIZUMAB FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: A 4-Year Study. *Retina.* 2018;38:183-186.

²⁹ Van Aken E, Favreau M, Ramboer E, Denhaerynck K, MacDonald K, Abraham I, Brié H. Real-World Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated Long Term with Ranibizumab (VISION Study). *Clin Ophthalmol.* 2020 2:4173-4185.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

► Etude RESTORE^{12,16}: ranibizumab en monothérapie ou en association au laser versus laser seul

Le ranibizumab 0,5 mg en monothérapie a été comparé à l'association ranibizumab 0,5 mg + laser et au laser seul dans une étude de phase III d'une durée d'un an, multicentrique, randomisée, en double aveugle, chez 345 patients ayant un OMD focal ou diffus, dont la MAVC était comprise entre 39 et 78 lettres. Le ranibizumab a été administré en injections intravitréennes mensuelles pendant 3 mois puis pendant 9 mois supplémentaires jusqu'à la stabilisation de l'acuité visuelle (absence d'amélioration de la MAVC lors des 2 dernières visites ou MAVC \geq 84 lettres ETDRS). Après stabilisation, les patients pouvaient être retraités par ranibizumab si nécessaire. La photocoagulation au laser était effectuée à J1 en 1 ou en 2 sessions à 4 semaines d'intervalle. Les patients pouvaient être retraités par laser à intervalle de 3 mois si cela était jugé nécessaire par l'investigateur.

Les patients ayant terminé les 12 mois de suivi de l'étude RESTORE pouvaient être inclus dans une étude d'extension ouverte, d'une durée de 24 mois supplémentaire au cours de laquelle tous les patients ont reçu le ranibizumab PRN (*Pro Re Nata*³⁰) avec ou sans laser.

Résultats :

La variation moyenne de la MAVC à 1 an par rapport à l'inclusion dans l'étude initiale (critère de jugement principal) a été de :

- +0,8 lettre avec le laser seul (n = 111) ;
- +6,1 lettres avec le ranibizumab (n = 116), soit une différence de +5,4 lettres *versus* laser seul (p < 0,0001) ;
- +5,9 lettres avec le ranibizumab + laser (n = 118), soit une différence de +4,9 lettres *versus* laser seul (p < 0,0001).

Chez les patients ayant terminé l'étude RESTORE et inclus dans la phase d'extension (n = 240/303 patients inclus initialement dans l'étude), l'amélioration observée sur la MAVC moyenne à 1 an par rapport à la valeur basale dans l'étude initiale a été de :

- +7,9 lettres avec le ranibizumab (n = 83)
- +7,1 lettres avec l'association ranibizumab + laser (n = 83)¹⁶,

Les résultats après 36 mois de suivi ont suggéré le maintien de la réponse clinique : +8,0 lettres avec le ranibizumab et +6,7 lettres avec l'association ranibizumab + laser.

Toutefois, ces résultats doivent être considérés avec prudence dans la mesure où 87,8 % des patients initialement inclus dans l'étude RESTORE ont été suivis à 12 mois (n = 303/345) et seul 60,3 % des patients inclus étaient encore dans l'étude après 36 mois de suivi (n = 208/345).

Chez les patients recevant initialement le laser seul et qui avaient obtenu un gain moyen de MAVC de +2,3 lettres à 12 mois³¹, le passage au traitement par ranibizumab PRN a conduit à un gain moyen de +6,0 lettres à 36 mois, similaire à celui observé dans les groupes ayant été traités par le ranibizumab depuis le début de l'étude.

► Etude RESOLVE¹³ : ranibizumab versus placebo

Il s'agit d'une étude de phase II, randomisée, en double aveugle chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD focal ou diffus. L'efficacité du ranibizumab 0,5 mg en injections intravitréennes mensuelles (n = 51) a été démontrée par rapport au placebo (injections intravitréennes simulées, n = 49) sur la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au cours des 12 mois de traitement (critère de jugement principal) : +6,4 (\pm 9,2) lettres

³⁰ Schéma d'administration Pro Re Nata (PRN) : traitement « à la demande » où le patient aura une injection du traitement uniquement si on l'observe des récidives exsudatives à l'OCT et/ou de baisse de l'acuité visuelle.

³¹ Chez les patients ayant terminé l'étude RESTORE et inclus dans la phase d'extension (n = 74/240 patients)

ETDRS avec le ranibizumab 0,5 mg *versus* -0,1 (\pm 9,8) lettres avec les injections simulées ($p = 0,0004$)³².

► Etude du DRCRnet^{14,17,22}

Le ranibizumab 0,5 mg en + laser concomitant, le ranibizumab 0,5 mg + laser différé et le laser + triamcinolone (IVT, hors AMM) ont été comparés au laser en monothérapie (+ IVT simulées) dans une étude indépendante, randomisée en double aveugle, excepté pour le groupe traité par laser différé, ayant inclus 854 yeux (691 patients) atteints d'OMD impliquant le centre de la macula et associé à une baisse de l'acuité visuelle comprise entre 24 et 78 lettres. L'étude, prévue initialement pour un suivi de 3 ans, a été étendue jusqu'à un suivi de 5 ans. Dans la phase d'extension de 2 ans supplémentaires, les patients des groupe triamcinolone + laser et laser + IVT simulées ont eu l'opportunité de recevoir du ranibizumab.

L'analyse statistique, réalisée dans la population en intention de traiter, a comporté 3 comparaisons visant à comparer le laser en monothérapie (+ IVT simulées) aux trois autres traitements. Aucune méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests n'a été prévue au protocole. Par conséquent, les résultats doivent être considérés comme exploratoires. La triamcinolone n'ayant pas d'AMM dans cette indication, les résultats concernant le groupe laser + triamcinolone ne sont pas présentés ci-après.

Après 1 an de suivi, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale (critère de jugement principal) a été de +9 lettres dans les groupes ranibizumab + laser concomitant et ranibizumab + laser différé et de +3 lettres dans le groupe laser + IVT simulées.

Les résultats exploratoires observés après 2 ans et 5 ans de suivi, chez les patients traités par ranibizumab ayant terminé l'étude, ont été similaires à ceux observés à 1 an avec une variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale de :

- après 2 ans de suivi : +7 lettres (ranibizumab + laser concomitant), +9 lettres (ranibizumab + laser différé) et de +3 lettres (laser + IVT simulées) ;
- après 5 ans de suivi : +7,2 lettres (ranibizumab + laser concomitant) et +9,8 lettres (ranibizumab + laser différé).

La moitié des yeux évalués dans les deux groupes n'ont reçu aucune injection de ranibizumab au cours de la 4^{ème} (54 % et 45 %) et de la 5^{ème} année (62 % et 52 %). Le nombre médian d'injections de ranibizumab au cours des 5 ans de suivi a été de 13 dans le groupe ranibizumab + laser concomitant et de 17 dans le groupe ranibizumab + laser différé.

Il convient de noter que seuls 75 % des yeux étaient encore dans l'étude après 2 ans de suivi et 76 % et 74 % des yeux des groupes ranibizumab + laser concomitant ou différé après 5 ans de suivi. Par ailleurs, une levée de l'aveugle a été effectuée après l'évaluation du critère de jugement principal à la semaine 52.

► Etude REVEAL : ranibizumab en monothérapie ou en association au laser (concomitant ou différé) *versus* le laser seul

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 12 mois, ayant comparé le ranibizumab 0,5 mg en monothérapie ou en association au laser (concomitant ou différé) au laser seul chez des patients asiatiques ayant une baisse d'acuité visuelle consécutive à un OMD.

Un total de 396 patients a été inclus dans cette étude :

- ranibizumab 0,5 mg + laser simulé ($n = 133$)
- ranibizumab 0,5 mg + laser ($n = 132$)
- laser + IVT simulées ($n = 131$)

Après 12 mois de suivi, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale (critère de jugement principal) a été de :

- +6,6 lettres dans le groupe ranibizumab + laser simulé ($p < 0,0001$ versus laser + IVT simulées)
- +6,4 lettres dans le groupe ranibizumab + laser ($p < 0,0001$ versus laser + IVT simulées)

³² Population d'analyse : les patients ayant reçu au moins une injection et ayant au moins une mesure de la MAVC disponible.

- +1,8 lettres dans le groupe laser + IVT simulées.

► **Etude de non-infériorité et de supériorité RETAIN²⁰ : schéma d'administration « Treat and Extend » avec ou sans laser versus schéma d'administration PRN³³**

Il s'agit d'une étude de non-infériorité (et de supériorité en cas de démonstration de non-infériorité) de phase IIIb multicentrique, randomisée, en simple aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,5 mg selon le schéma d'administration « Treat and Extend » (T&E) avec ou sans laser *versus* un traitement par ranibizumab 0,5 mg seul selon le schéma PRN, chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD de forme focal ou diffus. La durée de traitement était de 24 mois. Après 1 an de traitement, la non-infériorité des traitements par ranibizumab selon le schéma T&E a été démontrée par rapport au schéma PRN en termes de variation moyenne de l'acuité visuelle au cours des mois 1 à 12 par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes à 24 mois sur ce critère.

► **Etudes RISE et RIDE²³**

Etudes de phase III de supériorité, randomisées, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,3 mg (hors AMM) ou 0,5 mg mensuel *versus* placebo chez des patients atteints d'OMD. La phase principale de ces études disposait d'un suivi de 3 ans. Les patients ayant terminé ce suivi pouvaient être inclus dans une phase d'extension commune, sans limite de durée et recevoir le ranibizumab 0,5 mg selon le schéma PRN. Cette phase d'extension avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme du ranibizumab chez ces patients.

Au cours de la phase d'extension (après 48 mois de suivi), la MAVC est restée stable après le passage du schéma de traitement par ranibizumab mensuel à un schéma PRN avec, chez les patients initialement randomisés dans les groupes ranibizumab, des variations mineures de la MAVC comprises entre -1,7 et +0,8 lettres selon les groupes.

► **Méta-analyse de Cochrane de 2014²⁴**

Au total, 18 études ont été sélectionnées (dont 8 avec le ranibizumab), ayant évalué les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD. Le ranibizumab (0,3 ou 0,5 mg) a été significativement plus efficace que le laser seul en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres (critère de jugement principal, RR = 3,59 ; IC_{95%} = [2,03 ; 6,33] à 1 an de suivi) et en termes d'épaisseur centrale de la rétine (critère de jugement secondaire).

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

8.1.2.1 Méta-analyse Cochrane²⁵

Une mise à jour de la méta-analyse Cochrane réalisée en 2014 dont l'objectif était de comparer les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, a été publiée en 2018.

Les études intégrées à la méta-analyse ont été identifiées via une revue systématique de la littérature ayant sélectionné les études cliniques randomisées, comparatives, et ayant comparé les anti-VEGF *versus* un autre anti-VEGF, un autre traitement ou un placebo jusqu'en avril 2017.

Au total, 24 études cliniques ont été sélectionnées dans cette mise à jour (dont 14 études avec le ranibizumab).

Les résultats de cette méta-analyse ont suggéré que le traitement par ranibizumab (0,3 ou 0,5 mg) est plus efficace que la photocoagulation au laser en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres (critère de jugement principal) (RR = 2,76, IC_{95%} = [2,12 ; 3,59]).

Les résultats ont également suggéré que les patients traités par ranibizumab ont moins de chance d'obtenir un gain ≥ 15 lettres comparé aux patients traités par aflibercept, à un an de suivi (RR = 0,75, IC_{95%} = [0,60 ; 0,94], niveau de preuve modéré).

³³ Schéma d'administration Pro Re Nata (PRN) : traitement « à la demande » où le patient aura une injection du traitement uniquement si on l'constate des récidives exsudatives à l'OCT et/ou de baisse de l'acuité visuelle.

Le nombre d'études cliniques comparatives d'une durée de deux ans étant trop faible (n = 4), il n'a pas été possible de conclure sur l'efficacité de ranibizumab comparativement aux autres traitements à ce terme.

Cette méta-analyse ne permet pas de conclure sur la comparaison entre le ranibizumab 0,5 mg (LUCENTIS) et l'aflibercept (EYLEA) dans la mesure où 30 % des études avec le ranibizumab incluses dans cette méta-analyse ont été faites avec un dosage hors AMM de 0,3 mg pour le ranibizumab) et où aucune étude n'a comparé spécifiquement le ranibizumab 0,5 mg à l'aflibercept.

8.1.2.2 Autres données issues de la littérature

Le laboratoire a fourni d'autres données issues de littérature^{27,28,29}. S'agissant d'études observationnelles réalisées à l'étranger, ces données ne sont pas détaillées.

08.2 Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été fournie par le laboratoire.

08.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment évaluées par la Commission (inscription : avis du 22 juin 2011 ; renouvellement de l'inscription : 19 septembre 2018)

8.3.1.1 Avis du 22 juin 2011¹

Etude RESTORE

Après un an de suivi de l'étude RESTORE, les événements indésirables oculaires considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 24,3 % des patients traités par ranibizumab, 22,5 % des patients traités par ranibizumab + laser et 18,2 % des patients traités par laser. Les effets indésirables oculaires les plus fréquents (> 1 %) dans les groupes traités par ranibizumab ont été : douleur oculaire, hémorragie conjonctivale, hyperhémie conjonctivale, sensation de corps étranger, décharge oculaire, atteinte visuelle, irritation oculaire, œdème palpébral, larmoiement, vision trouble. Aucun cas d'endophtalmie n'a été observé dans l'ensemble des groupes.

Les événements indésirables non oculaires considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 7,8 % des patients traités par ranibizumab, 2,5 % des patients traités par ranibizumab + laser et 1,8 % des patients traités par laser. Parmi ces effets indésirables, on note dans le groupe ranibizumab, 2 cas d'embolie pulmonaire, 1 cas de thrombose artérielle d'un membre et 1 cas d'hypertension. Dans le groupe laser, un cas de poussée hypertensive a été observé et dans le groupe ranibizumab + laser, un cas d'occlusion artérielle coronarienne.

Les événements indésirables graves ayant nécessité l'arrêt du traitement ont été non oculaires et non reliés au traitement.

Après 2 ans de suivi, les événements indésirables observés ont été conformes au profil de tolérance connu de ranibizumab.

Etude DRCRnet^{14,17,22}

Dans le groupe ranibizumab, 3 cas d'endophtalmie ont été rapportés pour 3973 injections soit une incidence d'endophtalmie après injection intravitréenne de 0,08 %.

Une augmentation de la PIO > 10 mmHg ou > 30 mmHg par rapport à la valeur initiale ou la prise d'un antiglaucomateux au cours des 2 ans de l'étude a été observée chez 9 % des patients traités par ranibizumab + laser concomitant ou différé et 11 % dans le groupe laser seul.

Une hémorragie vitréenne a été observée chez 3 et 4 % des patients traités par ranibizumab + laser concomitant ou différé et chez 9 % des patients traités par laser seul.

Le pourcentage de patients opérés pour une chirurgie de la cataracte au cours des 2 ans a été de 12 % dans le groupe ranibizumab + laser concomitant, de 13 % dans le groupe ranibizumab + laser différé et de 12 % dans le groupe laser.

La fréquence des événements indésirables non oculaires a été similaire dans les différents groupes, en particulier, il n'y a pas eu d'augmentation des événements indésirables cardio- ou cérébrovasculaires dans les groupes ranibizumab + laser concomitant ou différé par rapport au groupe laser seul.

Au total, le profil de tolérance du ranibizumab chez les patients traités pour un œdème maculaire diabétique est similaire à celui observé chez ceux traités pour une DMLA excepté en ce qui concerne la survenue fréquente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) d'infections des voies urinaires observée uniquement chez les patients traités pour un œdème maculaire diabétique.

Le RCP précise que « les données de tolérance concernant le traitement de patients ayant un œdème maculaire dû au diabète de type 1 sont limitées. LUCENTIS (ranibizumab) n'a pas été étudié chez les patients ayant précédemment reçu des injections intravitréennes, ni chez les patients ayant des infections systémiques actives, une rétinopathie diabétique proliférante ou des pathologies oculaires concomitantes telles que décollement de la rétine ou trou maculaire. Il n'existe pas non plus de données concernant le traitement par LUCENTIS chez les patients diabétiques dont le taux d'HbA1c est supérieur à 12 % et ayant une hypertension non contrôlée. »

Il n'existe pas de données concernant la tolérance du traitement chez les patients atteints d'œdème maculaire diabétique ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients en raison du risque potentiel d'événements thromboemboliques artériels après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). »

8.3.1.2 Avis du 19 septembre 2018¹⁹

Etude observationnelle LUMINOUS

L'étude LUMINOUS a été mise en place à la demande de l'EMA dans le cadre des mesures post-autorisation de mise sur le marché.

Cette étude d'une durée de 5 ans avait pour principaux objectifs de décrire la tolérance à long terme et l'efficacité du ranibizumab en vie réelle selon les pratiques cliniques locales dans toutes les indications de l'AMM (DMLA, OMD, OM-OBVR et OM-OVCR et NVC-MF). Les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques du traitement et la qualité de vie des patients en vie réelle pour ces indications.

Un total de 28 436 patients a été inclus dont 8 144 patients naïfs de traitement, 20 235 patients déjà traités par ranibizumab et 1759 patients déjà traités avec un autre traitement oculaire.

Les patients inclus étaient atteints majoritairement d'une DMLA :

- DMLA : 21 307 patients (74,9 %)
- OMD : 4 566 patients (16,1 %)
- OM-OBVR : 1 294 patients (4,6 %)
- OM-OVCR : 1 008 patients (3,5 %)
- NVC-MP : 261 patients (0,9 %)

Résultats de tolérance :

Pour l'ensemble des indications, le pourcentage d'yeux ayant eu un EI oculaire considéré comme lié au traitement a été 3,2 %. Il s'agissait principalement de douleur oculaire (0,6 %), augmentation de la PIO (0,6 %), hémorragie conjonctivale (0,5 %), corps flottants vitréens (0,5 %).

Pour l'ensemble des indications, le pourcentage de patients ayant eu un EI considéré comme lié au traitement a été très faible (0,9 %). Le plus fréquent a été un accident vasculaire cérébral (0,2 %). Les autres EI non-oculaires considérés comme liés au traitement ont eu une fréquence inférieure à 0,1 %.

8.3.2 Nouvelles données de tolérance

8.3.2.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le plan de gestion de risque européen de LUCENTIS (ranibizumab) (version 20.0 du 13 août 2019) prévoit le suivi et l'évaluation de tous les risques importants, identifiés ou potentiels, et des informations manquantes suivants :

| | |
|--------------------------------------|--|
| Risques importants identifiés | Endophtalmie infectieuse Inflammation intraoculaire Détachement de la rétine et déchirure de la rétine Élévation de la pression intraoculaire |
| Risques importants potentiels | Altération du développement neurologique (rétinopathie du prématuré) |
| Informations manquantes | Visudyne (thérapie photodynamique avec vertéporfine) combinés au ranibizumab (Myopie forte) Effets à long-terme sur la progression de la maladie néovascularisation choroïdienne (autre que la DMLA néovasculaire) Tolérance à long-terme du ranibizumab dans le cadre de la rétinopathie du prématuré |

Il convient de noter que depuis la dernière version du PGR de LUCENTIS (ranibizumab) évaluée par la Commission (version 17.0), les modifications suivantes ont été apportées au PGR :

- Suppression de risques importants identifiés : déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, cataracte traumatique et hémorragie vitréenne (PGR v17.0).
- Suppression de risques importants potentiels :
 - o PGR v17.0 : hypertension, hémorragie non-oculaire, glaucome et surdosage lié à l'injection de la totalité du volume contenu dans la seringue préremplie,
 - o PGR v17.1 : événements thromboemboliques.
- Ajout du risque important potentiel : altération du développement neurologique (rétinopathie du prématuré) (PGR v18.0).
- Ajout des informations manquantes : effets à long-terme sur la progression de la maladie néovascularisation choroïdienne (autre que la DMLA néovasculaire) (PGR v17.1), tolérance à long-terme du ranibizumab dans le cadre de la rétinopathie du prématuré (PGR v18.0).
- Suppression d'informations manquantes :
 - o PGR v17.0 : événements indésirables systémiques liés au traitement bilatéral et surdosage, tolérance à long terme (2 ans et plus), patients instables sur le plan systémique (OMD), patients de plus de 75 ans (OMD), origines ethniques autres que caucasienne (OMD et occlusions veineuses rétinienne), formation d'anticorps intraoculaires, effets à long-terme sur la progression de la maladie (myopie forte),
 - o PGR v.17.1 : événements indésirables liés à une utilisation hors indication, y compris événements indésirables locaux systémiques potentiels liés à l'utilisation hors indication chez l'enfant,
 - o PGR v19.1 : effet potentiel de l'arrêt des injections périodiques d'anti VEGF sur la rétinopathie diabétique (OMD).

8.3.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues des PSUR couvrant la période du 06 octobre 2016 au 05 octobre 2020 (PSUR 14 et 15).

L'exposition totale à LUCENTIS (ranibizumab) dans le monde a été estimée à 7 330 196 patients-années toutes indications confondues.

Au cours de la période considérée, le PRAC (« Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ») a demandé un suivi des événements : dissections artérielles et anévrismes, angioœdèmes et occlusion de l'artère rétinienne. Après l'analyse de ces événements, aucune relation causale n'a été

établie entre les l'administration intravitréenne de LUCENTIS (ranibizumab) et la survenue d'anévrismes ou de dissections artérielles.

8.3.2.3 Données issues du RCP

Les modifications du RCP de LUCENTIS (ranibizumab) concernent essentiellement l'ajout d'informations relatives aux deux nouvelles indications (le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante et le traitement de la rétinopathie du prématuré).

8.3.2.4 Autres données de tolérance

Voir les résultats de l'étude observationnelle BOREAL-OMD au chapitre 8.4.

08.4 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT

8.4.1 Rappel des données de l'étude BOREAL-OMD précédemment examinées par la Commission (avis du 2 décembre 2015 et du 19 septembre 2018)

8.4.1.1 Observatoire BOREAL

En réponse à la demande de la Commission dans son avis du 22 juin 2011¹, le laboratoire a fourni les résultats finaux du volet transversal (Observatoire) de l'étude post-inscription BOREAL-OMD, dont l'objectif était d'évaluer la place de LUCENTIS (ranibizumab) dans la prise en charge de la pathologie. Ces résultats ont été examinés par la Commission dans son avis du 2 décembre 2015. Au total, 918 patients ont été inclus dans l'observatoire BOREAL-OMD par 108 ophtalmologistes spécialistes de la rétine.

L'ensemble de ces patients a permis de sélectionner 1 321 yeux éligibles (yeux atteints d'OMD avec baisse d'acuité visuelle et MAVC $\leq 5/10$, soit ≤ 70 lettres ETDRS, le jour de l'inclusion) avec une MAVC moyenne à l'inclusion de 53,5 lettres. L'OMD et la baisse d'acuité visuelle secondaire à l'OMD avaient été diagnostiqués depuis plus de 6 mois pour plus de la moitié des yeux et 854 yeux (65 %) avaient déjà reçu un traitement antérieur pour le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à l'OMD. Les formes diffuses étaient prépondérantes (61,8 % des yeux OMD éligibles), les formes focales représentant 22,0 % des cas et les formes mixtes 16,0 %.

La prise en charge prescrite à l'inclusion dans l'étude, pour les yeux OMD éligibles prétraités comme pour ceux naïfs de traitement, était principalement un anti-VEGF pour environ 50 % des yeux et la surveillance seule pour environ 40 % des yeux, alors que la corticothérapie intravitréenne et le laser maculaire ne concernaient que quelques patients.

La prescription de LUCENTIS (ranibizumab) paraît donc importante comparée à celle du laser qui était le traitement de référence. L'anti-VEGF prescrit était le LUCENTIS (ranibizumab) dans quasiment tous les cas (> 97 %). A noter qu'EYLEA (aflibercept), l'autre anti-VEGF disponible dans cette indication a été très peu prescrit dans la mesure où cette spécialité n'était pas encore remboursable dans cette indication au moment de l'étude, de même que l'implant de dexaméthasone OZURDEX.

Cette forte proportion d'yeux traités par anti-VEGF pourrait s'expliquer par l'inclusion de patients ayant un OMD sévère avec des formes diffuses plus fréquentes pour des acuités visuelles $\leq 5/10$.

Dans la prise en charge de la baisse visuelle secondaire à un OMD, le contrôle de la glycémie et de la pression artérielle sont des prérequis à la mise sous traitement or les valeurs d'hémoglobine glyquée et de pression artérielle sont manquantes pour une proportion importante de patients (25 % et 58,9 % respectivement), ce qui laisse supposer, qu'en pratique, la normalisation de la glycémie et de la pression artérielle ne sont pas systématiques avant la mise sous traitement, en particulier pour débiter un traitement par LUCENTIS (ranibizumab).

En conclusion, la proportion d'yeux traités par anti-VEGF est importante y compris pour les yeux naïfs de traitement. Une explication pourrait être l'inclusion de formes plus sévères, donc de formes diffuses plus fréquentes. Il existe cependant, un doute sur la pertinence et l'exhaustivité des données recueillies. Les conditions de prescription de LUCENTIS (ranibizumab) semblent respectées pour la majorité des yeux inclus dans cette étude, toutefois les données manquantes sont nombreuses, que ce soit pour le contrôle de la glycémie (environ un quart de cas) et de la pression artérielle (près de

deux tiers de cas), ce qui suggère le non-respect des conditions de prescription pour un grand nombre de patients. De plus, la représentativité des médecins et des patients inclus dans l'étude n'est pas assurée.

8.4.1.2 Suivi de la cohorte BOREAL-OMD (résultats après 12 mois de suivi)

En réponse à la demande de la Commission dans son avis du 22 juin 2011¹, le laboratoire a fourni les résultats obtenus après 12 mois de suivi de la cohorte prospective de l'étude post-inscription BOREAL-OMD. Ces résultats ont été examinés par la Commission dans son avis du 19 septembre 2018. Seuls les résultats à 12 mois correspondant à l'analyse principale sont décrits ci-après (voir les résultats définitifs à 36 mois au paragraphe « 8.4.2 Nouvelles données : résultats à 36 mois de la cohorte BOREAL-OMD »).

► Méthode

| Référence | Suivi de la cohorte de l'étude observationnelle BOREAL-OMD Résultats après un suivi de 12 mois |
|---|--|
| Objectif principal de l'étude | Evaluer en pratique courante l'évolution de l'acuité visuelle à 12 mois par rapport à l'inclusion des patients débutant un traitement par ranibizumab pour une baisse de l'acuité visuelle due à l'OMD. |
| Objectifs secondaires | Les principaux objectifs secondaires étaient de décrire : <ul style="list-style-type: none"> - l'évolution de l'acuité visuelle sur 36 mois des patients débutant un traitement par ranibizumab pour une baisse de l'acuité visuelle due à un OMD ; - les caractéristiques des patients traités par ranibizumab dans la baisse de l'acuité visuelle due à un OMD ; - les conditions d'utilisation du ranibizumab dans la baisse de l'acuité visuelle due à un OMD sur une période de 36 mois (fréquences des injections du ranibizumab, motifs de retraitement et de non-retraitement par ranibizumab, traitements autres que le ranibizumab) ; - l'évolution de l'épaisseur de la zone centrale de la rétine sur 36 mois ; - l'évolution de la qualité de vie sur 36 mois ; - les facteurs prédictifs de l'évolution de l'acuité visuelle des patients traités par ranibizumab dans cette indication ; - la tolérance. |
| Type de l'étude | Etude observationnelle, nationale, non comparative, multicentrique chez des adultes atteints d'OMD. Il était prévu de suivre les patients pendant 36 mois. |
| Date et durée de l'étude | Dates de recrutement : du 18 décembre 2013 au 30 avril 2015 Fin du suivi à 36 mois le 1er août 2018 Etude réalisée dans 84 centres ayant recruté un total de 290 patients |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Patient débutant un traitement par ranibizumab pour une baisse de l'acuité visuelle due à un OMD ; - Patient diabétique de type 1 ou 2 ; - Patient âgé de 18 ans ou plus ; - Patient ayant signé le formulaire de participation |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Patient refusant de participer ; - Patient déjà inclus dans la Cohorte OMD (pour l'autre œil) ; - Patient résidant hors France métropolitaine ; - Patient participant à un essai thérapeutique en ophtalmologie, diabétologie ou sur l'hypertension artérielle. |
| Critères de sélection des centres | Cette étude a été réalisée auprès d'un échantillon d'ophtalmologues spécialistes de la rétine (rétinologues) libéraux et hospitaliers. Le recrutement des médecins a été réalisé à partir d'un fichier national des professionnels concernés issu du fichier OneKey de la société CEGEDIM. Les médecins participants sont les médecins ayant accepté de participer à l'étude et ayant retourné un contrat de participation signé et valide. |
| Schéma de l'étude | <ul style="list-style-type: none"> - Inclusion, de façon prospective, sur une durée de 16 mois, de tous les patients éligibles et pour lesquels un traitement par ranibizumab était instauré pour une baisse de l'acuité visuelle secondaire à un OMD - Instauration du traitement et retraitement individualisé à l'appréciation de l'ophtalmologue - Recueil des données aux mois 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 et 36 |

| | |
|--|---|
| Traitement étudié | LUCENTIS (ranibizumab) 0,5 mg en injection intravitréenne (IVT) |
| Critère de jugement principal | Evolution moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 12 mois par rapport à l'inclusion |
| Principaux critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> - Evolution de la MAVC sur 36 mois en lettres ETDRS - Pourcentage de patients atteignant une acuité visuelle \geq 70 lettres - Pourcentage de patients ayant gagné ou perdu au moins 10 lettres (2 lignes de lecture) ou 15 lettres (3 lignes de lecture) - Evolution de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) à 36 mois (en μm) - Nombre de visites de suivi à 36 mois - Nombre d'injections à 36 mois - Motifs d'interruptions du traitement par le ranibizumab - Pourcentage de patients ayant changé leur traitement (utilisation d'autres traitements que le ranibizumab), - Qualité de vie (score NEI-VFQ25 et score HUI-3) |
| Taille de l'échantillon | <p>La taille de l'échantillon a été calculée sur la base des résultats de l'étude randomisée comparative RESTORE dans laquelle la modification moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion a été de 6,8 lettres avec un écart-type de 8,3 (ratio écart-type/moyenne = 1,2).</p> <p>Ainsi, il a été calculé qu'un échantillon de 690 patients permettrait, avec une puissance de 80 %, d'évaluer une modification moyenne de la MAVC de 10 lettres à 12 mois par rapport à l'inclusion, avec une précision relative de l'ordre de 10 %, en anticipant un taux d'attrition potentiel de 20 %.</p> <p>En raison du lent recrutement, la précision a été recalculée pour un échantillon estimé de 242 patients : cette taille d'échantillon a entraîné une modification dans la précision de $\pm 0,7$ lettres à $\pm 1,0$ lettres, n'impactant pas de manière significative l'objectif principal.</p> |
| Méthode d'analyse des résultats | <p>L'analyse statistique a été réalisée après le gel de la base de données, avec le logiciel SAS® (SAS Institute, version 9.4, North Carolina, USA).</p> <p>L'analyse principale des données a été réalisée sans imputation des données manquantes. Une analyse secondaire avec imputation des données manquantes a été réalisée pour la description des critères d'évaluation relatifs à la MAVC à 12, 24 et 36 mois de suivi ainsi que pour la recherche des facteurs prédictifs de l'évolution de la MAVC à 12 mois de suivi en utilisant la méthode d'imputation LOCF (« Last Observation Carried Forward ») et la méthode d'imputation multiple basée sur un algorithme « Monte Carlo Markov Chain » (MCMC).</p> |

► Résultats après un suivi de 12 mois

Effectif

Un total de 290 patients a été inclus par 84 ophtalmologues. Les données à 12 mois étaient disponibles pour 242 patients (34 patients sans données ophtalmologiques, 2 perdus de vue, 5 arrêts d'étude et 7 patients décédés).

Caractéristiques des patients inclus

Les patients étaient âgés de 66,1 ans en moyenne, principalement des hommes (56,6 %). Pour 43,8 % des patients, l'ancienneté du diagnostic était $>$ 6 mois et 32,2 % avaient un diagnostic $<$ 1 mois. L'atteinte était bilatérale pour 66,5 % des patients. La MAVC moyenne de l'œil/des yeux étudiés à l'inclusion était de $59,2 \pm 15,0$ lettres ETDRS. L'épaisseur centrale de la rétine moyenne était de $457 \pm 144 \mu\text{m}$.

La majorité des patients (86,8 %) n'avaient pas d'antécédents de traitements oculaires. Chez les patients ayant des antécédents de traitements oculaires (13,2 %), 75,0 % d'entre eux avaient eu un seul traitement, 18,8 % avaient eu 2 traitements et 3,1 % avaient eu 3 traitements.

Les traitements oculaires antérieurs reçus étaient : laser maculaire (8,3 %), triamcinolone (3,3 %), AVASTIN (bevacizumab) (2,5 %), OZURDEX (dexaméthasone) (1,7 %).

Résultats sur le critère de jugement principal

Après 12 mois de suivi, la MAVC moyenne a été de 67,2 lettres (valeur de MAVC disponible pour 205 patients), soit une augmentation de +7,5 lettres par rapport à l'inclusion.

Le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres à 12 mois par rapport à l'inclusion a été de 29,8 % et le pourcentage de patients ayant eu une perte ≥ 10 lettres était de 7,8 %.

Critères de jugement secondaires

Épaisseur centrale de la rétine (ECR) :

L'ECR moyenne à 6 mois était de $360 \pm 151 \mu\text{m}$, soit une diminution de $-109 \pm 122 \mu\text{m}$ par rapport à l'inclusion.

Elle était de $340 \pm 117 \mu\text{m}$ à 12 mois, soit une diminution de $-125 \pm 147 \mu\text{m}$ par rapport à l'inclusion.

Qualité de vie :

Les données de vision fonctionnelle et de qualité de vie n'ont pas montré de variation notable à 12 mois par rapport à l'inclusion : le score VFQ-25³⁴ moyen est passé de 66,6 points à l'inclusion à 68,0 points à 12 mois (augmentation moyenne de +1,5 point) et le score HUI-3³⁵ est passé de 0,69 à 0,70 sur cette même période (augmentation moyenne de +0,02).

Données sur le suivi des patients et les modalités de traitement

Au cours des 12 mois de suivi, les patients ont eu en moyenne 13,4 visites (visite d'inclusion comprise) et tous avaient eu au moins un examen ophtalmologique de suivi (moyenne de 6,8 examens par œil).

La dose de LUCENTIS (ranibizumab) reçue a été de 0,5 mg pour tous les patients pour lesquels l'information était disponible (2 données manquantes).

La majorité des patients (83,9 %) ont reçu en moyenne 3 injections de LUCENTIS (ranibizumab) au cours des 3 premiers mois de suivi et 5,1 au cours des 12 mois de suivi. A 12 mois, 28,1 % des patients avaient reçu plus de 6 injections. Le délai moyen entre les injections a été de 36,5 jours pour les 3 premières injections et de 55,8 jours pour les injections suivantes.

Au cours des 12 mois de suivi, 201 patients (83,1 %) ont interrompu le traitement par LUCENTIS (ranibizumab), les principales raisons étant la stabilisation de la MAVC maximale atteinte (27,9 %), une absence d'amélioration de la MAVC (13,4 %), la résolution de l'œdème maculaire (12,8 %), une régression de l'œdème maculaire (11,4 %) et le changement de traitement (11,4 %). Onze patients (5,5 %) ont interrompu le traitement en raison d'un EI.

D'autres traitements oculaires ont été utilisés pour 109 patients (45,0 %) au cours des 12 mois de suivi. Il s'agissait de laser à photocoagulation panrétinienne (22,3 %), d'OZURDEX (dexaméthasone) (11,2 %), d'EYLEA (aflibercept) (9,1 %), de laser maculaire (5,8 %), d'une vitrectomie (2,1 %), d'AVASTIN (bevacizumab) (1,7 %), de la triamcinolone (0,4 %) et d'autres traitements (12,4 %).

8.4.2 Nouvelles données : résultats après 36 mois de suivi de la cohorte BOREAL-OMD

Le laboratoire a fourni les résultats finaux après 36 mois de suivi de la cohorte prospective de l'étude post-inscription BOREAL-OMD, qui avait pour objectif d'évaluer en pratique courante l'efficacité et la tolérance du ranibizumab, chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à l'OMD et débutant un traitement par ranibizumab, dans la pratique clinique courante en France.

8.4.2.1 Méthode

La méthode est rappelée dans la rubrique ci-dessus « 8.4.1.2 suivi de la cohorte BOREAL-OMD (résultats à 12 mois de suivi) »

³⁴ VFQ-25 : il s'agit d'un score qui évalue notamment l'influence de la vision, chez les personnes ayant une déficience visuelle, sur différentes dimensions de la qualité de vie telles que le bien-être émotionnel et le fonctionnement social (score de 0 à 100 où 100 représente le meilleur fonctionnement possible)

³⁵ HUI-3 : échelle d'évaluation coût-utilité couvrant 8 domaines (vision, audition, parole, déplacement, dextérité, émotion, cognition et douleur). La valeur de ce score est comprise entre - 0,36 (état de santé ressenti pire que le décès, le décès étant codé 0) et 1 (état de santé parfait)

8.4.2.2 Résultats après un suivi de 36 mois

► Effectifs

Parmi les 290 patients inclus dans l'étude BOREAL, les données à 36 mois étaient disponibles pour 187 (64,5%) patients (52 perdus de vue, 27 décès, 8 sorties de l'étude et 16 patients n'avaient aucune donnée ophtalmologique à 36 mois) (cf. Figure 1).

A 36 mois de suivi, seulement 51,9 % des patients suivis (n = 97 patients) ont été traités exclusivement par ranibizumab. Les autres patients ont eu recours à un changement de traitement (essentiellement par aflibercept (20,9 %, n = 39) ou par dexaméthasone (26,7 %, n = 50)).

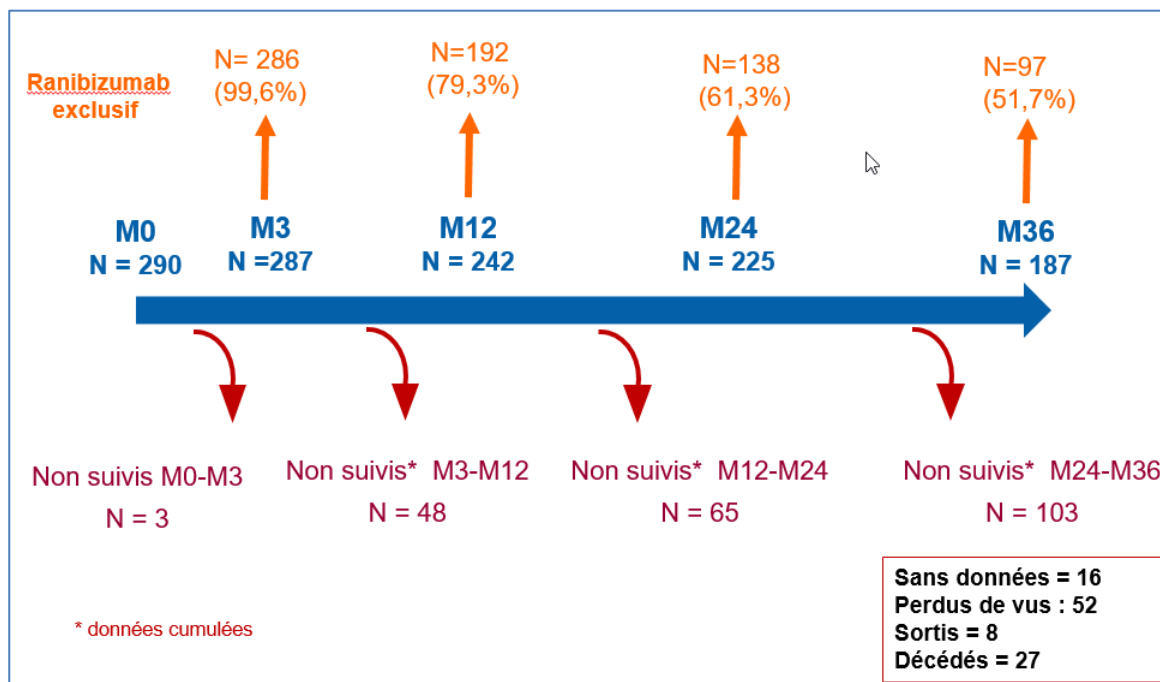


Figure 1 : Flux des patients

► Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques des patients suivis à 36 mois (n = 187) étaient similaires à celles de l'ensemble des patients inclus dans l'étude (N = 290) :

- âge moyen de 65,1 ans,
- ancienneté moyenne du diabète de 17,7 ans,
- diabète de type 2 pour 83,4 % des patients,
- OMD diagnostiqué depuis moins d'un mois pour 29,4 % des yeux et depuis plus de 6 mois pour 46,0 % des yeux,
- MAVC moyenne à l'inclusion de l'œil étudié de $60,2 \pm 14,3$ lettres,
- 31,4 % des patients avaient une MAVC ≥ 70 lettres (soit $\geq 5/10$) à l'inclusion

► Conditions d'utilisation de LUCENTIS (ranibizumab)

Fréquences des injections et visites de suivi

Le nombre moyen d'injections de ranibizumab reçus par œil étudié au cours des 36 mois de suivi a été de $7,6 \pm 5,2$ injections. Les patients ont eu en moyenne $24,4 \pm 7,9$ visites de suivi au cours des 36 mois de suivi (n = 187/290).

Parmi les 187 patients suivis pendant 36 mois, 84 % des patients ont reçu les trois premières injections dans un délai de 3 mois.

Le délai moyen entre les trois premières injections de ranibizumab a été de $30,9 \pm 5,4$ jours. Le délai entre les injections de ranibizumab après ces trois premières injections a augmenté progressivement jusqu'à un délai moyen de $80,7 \pm 111,2$ jours à la fin des 36 mois de suivi (médiane de 42 jours).

Interruption ou changement de traitement

Au cours des 36 mois de suivi, 178 yeux étudiés (95,2 %) ont eu au moins une interruption des injections de ranibizumab depuis l'injection d'inclusion.

Les principales raisons ayant motivé la première interruption ont été :

- MAVC maximale atteinte (28,1 %, n = 50)
- résolution ou régression de l'œdème maculaire (25,3 %, n = 45)
- absence d'amélioration de la MAVC (15,2 %, n = 27)
- œdème maculaire persistant (7,9 %, n = 14)
- évènement indésirable (5,1 %, n = 9)

Parmi les 187 patients suivis jusqu'à 36 mois, 90 patients (48,1 %) ont reçu un autre traitement intravitréen après l'interruption du ranibizumab. Il s'agissait d'un traitement par dexaméthasone pour 26,7 % des patients (50 patients) et par aflibercept pour 20,9 % des patients (39 patients). Après le premier changement de traitement, 18 patients (9,6 %) ont reçu à nouveau du ranibizumab.

Traitements concomitants

Au cours des 36 mois de suivi, 24 patients (12,8 %) ont reçu au moins un traitement par laser maculaire, 63 patients (33,7 %) ont reçu au moins un traitement par photocoagulation panrétinienne, 12 patients ont bénéficié d'une vitrectomie (6,4 %) et 62 patients ont reçu au moins un traitement pour une comorbidité (cataracte ou autre).

► Efficacité

Rappel du critère de jugement principal : Evolution de la MAVC entre l'inclusion et 12 mois de suivi (cf. rubrique 8.4.1.2 Suivi de la cohorte BOREAL-OMD (résultats après 12 mois de suivi))

A l'inclusion, la MAVC moyenne était de $59,2 \pm 15,4$ lettres. Après 12 mois de suivi, la MAVC moyenne a été de $67,2 \pm 14,6$ lettres (n = 205), soit une variation moyenne de la MAVC de $+7,5 \pm 14,4$ lettres par rapport à l'inclusion.

Principaux critères de jugements secondaires

- Evolution de la MAVC entre l'inclusion et 36 mois de suivi

Après 36 mois de suivi, la MAVC moyenne a été de $64,2 \pm 20,1$ lettres (n = 164), soit une variation moyenne de la MAVC de $+4,1 \pm 19,9$ lettres par rapport à l'inclusion (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Evolution de la MAVC à 12 mois et 36 mois par rapport à l'inclusion

| Evolution de la MAVC | | Variation de la MAVC par rapport à sa valeur à l'inclusion |
|--|-----------------|--|
| MAVC à l'inclusion (lettres) | | |
| N (données manquantes) | 290 (0) | |
| Moyenne \pm ET | $59,2 \pm 15,4$ | |
| IC _{95%} | [57,4 ; 61,0] | |
| Médiane | 65 | |
| MAVC au 12^{ème} mois* (lettres) | | Variation de la MAVC à 12 mois (lettres) |
| N (données manquantes) | 205 (37) | 205 (37) |
| Moyenne \pm ET | $67,2 \pm 14,6$ | $+ 7,5 \pm 14,4$ |
| IC _{95%} | [65,2 ; 69,2] | [5,5 ; 9,4] |
| Médiane | 70 | 6,0 |
| MAVC au 36^{ème} mois** (lettres) | | Variation de la MAVC à 36 mois (lettres) |
| N (données manquantes) | 164 (23) | 164 (23) |
| Moyenne \pm ET | $64,2 \pm 20,1$ | $+ 4,1 \pm 19,9$ |
| IC _{95%} | [61,1 ; 67,3] | [1,0 ; 7,2] |
| Médiane | 70 | 5,5 |

* Fenêtre de recueil \pm 45 jours (décision du Comité Scientifique du 17 mars 2016)

**Fenêtre de recueil \pm 90 jours (décision du Comité Scientifique du 26 avril 2018)

Deux analyses avec imputation des données manquantes ont été réalisées sur la variation moyenne de la MAVC, selon deux méthodes³⁶. Les résultats avec imputations des données manquantes ont été similaires à ceux obtenus pour l'analyse principale.

- Pourcentage des patients ayant gagné au moins deux lignes de lecture (≥ 10 lettres) ou 3 lignes de lecture (≥ 15 lettres)

Après 12 mois de suivi :

- 40,5 % (n = 83/205) ont gagné au moins deux lignes de traitement (≥ 10 lettres)
- 30,2 % (n = 62/205) ont gagné au moins 3 lignes de traitement (≥ 15 lettres).

Après 36 mois de suivi :

- 43,9 % (n = 72/164) ont gagné au moins deux lignes de traitement (≥ 10 lettres)
- 29,3 % (n = 48/164) ont gagné au moins 3 lignes de traitement (≥ 15 lettres).

- Pourcentage des patients ayant perdu au moins deux lignes de lecture (≥ 10 lettres) ou 3 lignes de lecture (≥ 15 lettres)

Après 12 mois de suivi :

- 7,8 % (n = 16/205) ont perdu au moins 2 lignes de lecture (≥ 10 lettres)
- 6,3 % (n = 13/205) ont perdu au moins 3 lignes de lecture (≥ 15 lettres)

Après 36 mois de suivi :

- 17,1 % (n = 28/164) des patients ont perdu au moins 2 lignes de lecture (≥ 10 lettres)
- 14 % (n = 23/164) ont perdu au moins 3 lignes de lecture (≥ 15 lettres).

- Pourcentage des patients ayant une MAVC ≥ 70 lettres (5/10)

Parmi les patients inclus dans l'étude, 31,4 % des patients avaient une MAVC ≥ 70 lettres (5/10) à l'inclusion. Après l'instauration d'un traitement par ranibizumab, la mesure de la MAVC a été ≥ 70 lettres :

- chez 57,1 % (n = 117/205) des patients suivis après 12 mois de traitement,
- chez 55,5 % (n = 91/164) des patients suivis après 36 mois de traitement.

- Paramètres rétinien

Parmi les 290 patients inclus dans l'étude, une mesure de l'épaisseur de la rétine (ECR) était disponible pour 267 patients à l'inclusion et 161 patients à 36 mois.

L'ECR moyenne est passée de $452 \pm 141 \mu\text{m}$ à l'inclusion à $335 \pm 119 \mu\text{m}$ après 36 mois de suivi soit une variation moyenne de $-127 \pm 138 \mu\text{m}$.

► **Qualité de vie**

La qualité de vie des patients inclus dans cette étude a été évaluée avec deux questionnaires standardisés :

- Questionnaire NEI VFQ-25 (« National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire ») pour déterminer le score global de vision fonctionnelle³⁷.

A l'inclusion, le score global de vision fonctionnelle moyen était de $66,5 \pm 12,3$. Le score global de vision fonctionnelle moyen est resté globalement constant au cours du suivi et a été de $67,6 \pm 13,1$ à 36 mois (mesure réalisée chez 102 patients).

- Questionnaires HUI-3 (« Health Utilities Index ») : à l'inclusion, le score global moyen HUI-3 était de $0,69 \pm 0,3$. Au cours du suivi, ce score est resté constant et a été de $0,79 \pm 0,23$ à 36 mois (mesure réalisée chez 71 patients).

³⁶ Selon la méthode Last Observation Carried Forward (LOCF) et la méthode d'imputation multiple basée sur un algorithme Monte Carlo Markov Chain.

³⁷ VFQ-25 : il s'agit d'un score qui évalue notamment l'influence de la vision, chez les personnes ayant une déficience visuelle, sur différentes dimensions de la qualité de vie telles que le bien-être émotionnel et le fonctionnement social (score de 0 à 100 où 100 représente le meilleur fonctionnement possible)

► Equilibre glycémique et tensionnel

Au vu du faible nombre de mesures non effectuées dans la fenêtre de recueil pour les variables concernées (PAS/PAD et HbA1c), ces données n'ont pas été présentées dans le rapport de l'étude.

► Tolérance

La tolérance a été analysée chez les 290 patients inclus dans cette étude. Parmi ces patients, 176 ont eu au moins un événement indésirable (EI) et un total de 472 EI a été rapporté.

Le pourcentage des patients ayant eu au moins un EI jugé lié au traitement par ranibizumab, ou à la technique d'IVT a été de 23,1 % (67 patients) : 32 patients (11 %) ayant eu au moins un EI jugé lié au ranibizumab et 37 patients (12,8 %) ayant eu au moins un EI jugé lié à la technique d'IVT.

Evénements indésirables jugés liés au ranibizumab

Un total de 36 EI a été rapporté chez 32 patients au cours des 36 mois de suivi. Parmi lesquels, 11 EI graves (10 patients) et 25 EI non graves (23 patients).

Les EI les plus fréquents ont été une inefficacité médicamenteuse chez 15 patients (ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement par ranibizumab chez 11 d'entre eux), des affections vasculaires chez 6 patients (crise aiguë d'hypertension, hypertension et phlébite) et des affections oculaires chez 2 patients (perforation maculaire, trouble vasculaire rétinien).

Les EI graves ont été des affections systémiques, dont 2 crises aiguës d'hypertension, une hypertension, un infarctus du myocarde, une épistaxis et un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible et des troubles oculaires : une perforation maculaire et un trouble vasculaire rétinien. Par ailleurs, une occlusion artérielle coronaire et une urétérolithiase ont été rapportées chez un même patient, et une hémorragie du vitré associée à une inefficacité médicamenteuse (non grave) ont été rapportées pour un autre patient. Aucun de ces effets n'a eu d'issue fatale.

Evénements indésirables jugés lié à la technique d'injection intravitréenne

Un total de 59 EI a été rapporté chez 37 patients au cours de l'étude. Parmi lesquels, 7 EI graves (6 patients) et 52 EI non graves (31 patients).

Les EI les plus fréquents ont été des troubles oculaires chez 25 patients (douleur oculaire, hémorragie conjonctivales, gêne oculaire, hypertonie oculaire et hémorragie du vitré).

Les EI graves ont été 2 hémorragies du vitré, une amaurose, une cataracte, une perforation maculaire et, un décollement du vitré associé à une hémorragie chez un même patient.

Décès

Un total de 30 décès (10,3 %) a été rapporté au cours des 36 mois de l'étude BOREAL OMD. La cause des décès dans BOREAL-OMD sur 36 mois a été précisée pour 24 des 30 patients décédés. Pour les 6 autres patients, la cause des décès n'a pas pu être précisée par manque d'information. La majorité des décès avait une cause cardiovasculaire (n = 11/24). Aucun événement indésirable fatal n'a été relié au ranibizumab ou à la technique d'injection du produit selon le laboratoire.

08.5 Résumé & discussion

Lors de l'évaluation initiale de LUCENTIS (ranibizumab)¹, la Commission de la Transparence avait octroyé à LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab) un **service médical rendu important dans un périmètre d'indication limité** au traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) :

- en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula,
- chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et
- chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Le service médical rendu avait été considéré **insuffisant dans les autres cas**.

La Commission avait également demandé au laboratoire de fournir des données complémentaires, en vie réelle, sur l'efficacité et la tolérance à long terme, de décrire les conditions de mise sous traitement et les conditions d'utilisation de cette spécialité.

Pour répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a mis en place l'étude post-inscription BOREAL-OMD. Cette étude comporte deux volets :

- une **étude transversale** ou **observatoire** BOREAL-OMD, afin d'évaluer la place de LUCENTIS (ranibizumab) dans la prise en charge de la pathologie ; les résultats de cette étude ont été examinés dans l'avis du 2 décembre 2015 ;
- une **cohorte prospective** ou cohorte BOREAL-OMD afin d'évaluer l'évolution de l'acuité visuelle à moyen et long terme (12 à 36 mois) des patients débutant un traitement par LUCENTIS (ranibizumab) pour une baisse d'acuité visuelle due à un OMD et de décrire les modalités d'utilisation du traitement et de suivi. Les résultats à 12 mois ont été examinés par la Commission de la Transparence dans l'avis du 19 septembre 2018.

Le présent avis concerne la réévaluation de LUCENTIS (ranibizumab) qui s'appuie principalement sur les résultats finaux à 36 mois de suivi de la cohorte prospective BOREAL-OMD demandée par la Commission, ainsi que sur les données actualisées d'efficacité et de tolérance.

► **Nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance**

Les résultats de la méta-analyse Cochrane publiée en 2018 et ayant évalué les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD, ont suggéré que le traitement par ranibizumab était plus efficace que la photocoagulation au laser en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres (critère de jugement principal) (RR = 2,76, IC_{95%} = [2,12 ; 3,59]).

Cette méta-analyse ne permet pas conclure sur la comparaison entre le ranibizumab 0,5 mg (LUCENTIS) et l'aflibercept (EYLEA) dans la mesure où 30 % des études avec le ranibizumab incluses dans cette méta-analyse ont été faites avec un dosage hors AMM de 0,3 mg pour le ranibizumab) et où aucune étude n'a comparé spécifiquement le ranibizumab 0,5 mg à l'aflibercept.

► **Rappel des conclusions de l'observatoire BOREAL-OMD**

Les résultats de l'observatoire BOREAL-OMD ont montré qu'environ la moitié des patients inclus étaient traités par les anti-VEGF : LUCENTIS (ranibizumab) était prescrit dans quasiment tous les cas (> 97 %). A noter qu'EYLEA (aflibercept), l'autre anti-VEGF disponible dans cette indication a été très peu prescrit dans la mesure où cette spécialité n'était pas encore remboursable dans cette indication au moment de l'étude, de même l'implant de dexaméthasone OZURDEX. Une explication pourrait être l'inclusion de formes plus sévères, donc de formes diffuses plus fréquentes. Il existe cependant, un doute sur la pertinence et l'exhaustivité des données recueillies. Les conditions de prescription de LUCENTIS (ranibizumab) semblent respectées pour la majorité des yeux inclus dans cette étude, toutefois les données manquantes sont nombreuses, que ce soit pour le type d'OMD traité (environ un tiers des cas), le contrôle de la glycémie (environ un quart de cas) et de la pression artérielle (près de deux tiers de cas), ce qui suggère le non-respect des conditions de prescription pour un grand nombre de patients. De plus, la représentativité des médecins et des patients inclus dans l'étude n'est pas assurée.

► **Résultats de l'étude post-inscription BOREAL-OMD après 36 mois de suivi**

L'étude BOREAL-OMD, étude française, observationnelle, multicentrique, avait pour objectif principal d'évaluer, en pratique courante, l'évolution de l'acuité visuelle à 12 mois par rapport à l'inclusion des patients débutant un traitement par ranibizumab pour une baisse de l'acuité visuelle due à un OMD.

Les principaux critères d'inclusion étaient : patient âgé de 18 ans ou plus ayant un diabète de type 1 ou 2 et une atteinte visuelle due à un OMD, débutant un traitement par LUCENTIS (ranibizumab). Le critère de jugement principal était l'évolution moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 12 mois par rapport à l'inclusion et l'évolution de la MAVC après 36 mois de suivi était un des critères de jugement secondaire.

Un total de 290 patients a été inclus dans la l'étude BOREAL et 84 ophtalmologues ont participé à l'étude. Les données après 36 mois de suivi étaient disponibles pour 187 patients (64,5 % de l'effectif initial).

✓ **Caractéristiques des patients traités**

Les caractéristiques des patients suivis à 36 mois (N = 187) étaient similaires à celles des patients inclus dans l'étude (N = 290), notamment le pourcentage de patients ayant un diabète de type 2 (83,4 %) et une acuité visuelle $\leq 5/10$ soit 70 lettres ETDRS.

Le critère d'acuité visuelle ($\leq 5/10$) pour la mise sous traitement par LUCENTIS (ranibizumab) a été respecté pour plus des deux tiers des patients (68,6 %).

Le pourcentage important de données manquantes pour les paramètres glycémiques et tensionnels ne permet pas de témoigner du bon contrôle du diabète à l'inclusion et au cours du suivi.

✓ **Conditions d'utilisation de LUCENTIS (ranibizumab)**

Les données en termes de nombre de visites au cours des 36 mois de l'étude ($24,4 \pm 7,9$ visites), de nombre d'injections ($7,6 \pm 5,2$ injections, 83,9 % ayant reçu en moyenne 3 injections au cours des 3 premiers mois) ainsi qu'en termes de délai entre les visites avec une augmentation progressive du délai après les 3 premières injections ($80,7 \pm 111,2$ jours à 36 mois de suivi), ont montré que le ranibizumab a été prescrit selon le schéma posologique recommandé dans le RCP, qui consiste à administrer le ranibizumab une fois par mois pendant au moins trois mois consécutifs. Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Après 36 mois de suivi, 51,9 % des yeux ont été traités uniquement par ranibizumab et 48,1 % ont reçu un autre traitement intravitréen après l'interruption du ranibizumab. Les principales raisons ayant motivé la première interruption du traitement par ranibizumab ont été l'atteinte de la MAVC maximale (28,1 %, n = 50), la résolution ou la régression de l'œdème maculaire (25,3 %, n = 45) ou une absence d'amélioration de la MAVC (15,2 %, n = 27).

✓ **Efficacité et tolérance à long terme**

Acuité visuelle

A l'inclusion, la MAVC moyenne était de $59,2 \pm 15,4$ lettres.

La variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion a été de $+7,5 \pm 14,4$ lettres après 12 mois de suivi et de $+4,1 \pm 19,9$ lettres (n = 164) après 36 mois de suivi, cette valeur étant inférieure au seuil de significativité clinique (5 lettres).

Après 36 mois de suivi, les pourcentages de patients ayant gagné au moins 2 lignes de lecture (≥ 10 lettres) et au moins 3 lignes de lecture (≥ 15 lettres) ont été respectivement de 43,9 % et 29,3 % versus 40,5 % et 30,2 % respectivement à 12 mois.

Le pourcentage de patients ayant une MAVC ≥ 70 lettres est passé de 31,4 % (n = 91/290) à l'inclusion à 55,5 % après 36 mois de suivi (n = 91/164).

Cependant, 17,1 % des patients suivis à 36 mois (n = 28) ont perdu au moins 2 lignes de lecture (≥ 10 lettres) et 14 % (n = 23) ont perdu au moins 3 lignes de lecture (≥ 15 lettres) versus 7,8 % et 6,3 % respectivement à 12 mois.

Tolérance

Le pourcentage des patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) jugé lié au traitement par ranibizumab, ou à la technique d'IVT a été de 23,1 % (67 patients) : 32 patients (11 %) ayant présenté au moins un EI jugé lié au ranibizumab et 37 patients (12,8 %) ayant présenté au moins un EI jugé lié à la technique d'IVT.

Les EI jugé lié au ranibizumab les plus fréquents ont été : une inefficacité médicamenteuse chez 15 patients (ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement par ranibizumab chez 11 d'entre eux), affections vasculaires chez 6 patients (crise aiguë d'hypertension, hypertension et phlébite) et affections oculaires chez 2 patients (perforation maculaire, trouble vasculaire rétinien).

Trente patients (10,3 %) sont décédés au cours de l'étude BOREAL-OMD.

✓ **Qualité de vie**

Les données de vision fonctionnelle et de qualité de vie évaluées avec les questionnaires NEI VFQ-25 et HUI-3 n'ont pas montré de variation notable à 36 mois par rapport à l'inclusion.

Discussion

Les résultats de l'étude observationnelle BOREAL-OMD ont montré que les critères de mise sous traitement de ranibizumab, en injection intravitréenne, sont globalement conformes au périmètre de remboursement retenu en termes d'acuité visuelle. Il est dommage que cette étude ne permette pas de disposer de données sur le type d'OMD afin de vérifier si, en pratique courante, les patients sont bien traités dans les formes diffuses ou proches de la macula, qui ne relèvent pas d'un traitement par photocoagulation au laser. Le schéma posologique préconisé par l'AMM a été respecté et les patients ont bénéficié d'un suivi régulier.

Les données d'efficacité ont montré une amélioration de l'acuité visuelle moyenne à 36 mois de suivi moindre que celle observée dans les études cliniques (+4,1 lettres dans l'étude BOREAL OMD, +8,0 lettres dans l'extension de l'étude RESTORE et +11,4 lettres dans l'étude RIDE). Cette variation de la MAVC à 36 mois de suivi est inférieure au seuil de significativité clinique de 5 lettres. Toutefois, les résultats montrent par ailleurs que des améliorations ≥ 10 lettres ou ≥ 15 lettres se sont maintenues chez plus d'un tiers des patients (40 % et 30 % respectivement) et que le pourcentage de patients dépassant le seuil de 70 lettres (5/10) a augmenté de 31,4 % à 55,5 % entre 12 à 36 mois.

Néanmoins, il convient de souligner les points suivants :

- on ne dispose pas des données concernant le type de l'OMD des patients inclus dans l'étude de cohorte BOREAL-OMD ;
- le nombre important de données manquantes concernant les paramètres témoignant du bon contrôle du diabète ;
- la nécessité du recours à un autre traitement (essentiellement par aflibercept ou par dexaméthasone) pour environ la moitié des patients ;
- l'absence d'amélioration des scores de qualité de vie tout au long du suivi malgré le traitement par ranibizumab.

Au total, les nouvelles données montrent que LUCENTIS (ranibizumab) est globalement utilisé conformément aux conditions de mises sous traitement définies pour le remboursement, confirment un niveau d'efficacité modeste à moyen terme de LUCENTIS (ranibizumab) dans la pratique clinique et ne permettent pas de mettre en évidence un impact supplémentaire de LUCENTIS (ranibizumab) sur la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux thérapeutiques disponibles.

En conséquence, LUCENTIS (ranibizumab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD).

08.6 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'optimisation de la prise en charge du diabète et de ses facteurs de risque (équilibre glycémique, tensionnel, lipidique et arrêt du tabac) sont un préalable à toute autre thérapeutique pour traiter la baisse visuelle due à un œdème maculaire diabétique. Le contrôle de la glycémie ainsi que celui de la tension artérielle, dans les limites requises par les sociétés savantes, sont indispensables dans le but de maîtriser la progression de la rétinopathie ou de l'OMD.

Parmi les autres types de prise en charge disponibles, la photocoagulation au laser focal, traitement de référence, s'adresse uniquement aux formes focales d'OMD situés à distance de la fovéa et éventuellement en cas d'OMD sévère atteignant la région centrale, lorsqu'il existe des diffusions à

partir de micro-anévrysmes accessibles au traitement par laser et que l'acuité visuelle est normale. Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Le traitement médicamenteux comporte les anti-VEGF en injections intravitréennes [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et les corticoïdes en implant intravitréen (OZURDEX, dexaméthasone, et ILUVIEN, acétonide de fluocinolone). Les grands principes du traitement médicamenteux de l'OMD sont :

- traiter **précocement** pour ne pas laisser se chroniciser l'OMD (délai de 3 mois semble raisonnable) ;
- traiter **intensivement** : phase d'induction pour les anti-VEGF et réinjection dès le début de la récurrence pour OZURDEX (dexaméthasone) ;
- traiter de façon **persistante** : maintenir une pression thérapeutique prolongée durant au moins les 2 premières années.

Les anti-VEGF (ranibizumab LUCENTIS et aflibercept EYLEA) en injections intravitréennes sont des traitements de 1^{ère} intention lorsque la baisse visuelle est associée une forme diffuse d'OMD ou en cas de fuites proches du centre de la macula.

L'AMM d'OZURDEX (dexaméthasone) limite son utilisation d'une part, aux patients pseudophaques ou aux patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas, sous-populations dans lesquelles il est considéré comme un traitement de 1^{ère} intention, et d'autre part, aux patients ne répondant pas suffisamment à un traitement non-corticoïde, soit en traitement de 2^{ème} intention.

Pour les anti-VEGF, comme pour OZURDEX (dexaméthasone), la Commission recommande que ces traitements soient utilisés lorsque l'acuité visuelle est devenue inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

Dans les OMD chroniques, l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (ILUVIEN) est une option thérapeutique, en cas d'échec aux autres traitements, notamment aux anti-VEGF, à OZURDEX (dexaméthasone) et au laser, si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

L'OMD associé à une traction vitréo-maculaire est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie reste le traitement de choix. Cette forme d'OMD est rare : elle concernerait moins de 5 % des œdèmes³.

Selon les recommandations de la société européenne des spécialistes de la rétine EURETINA³⁸ (2017), les anti-VEGF sont indiqués en première intention dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD. EURETINA considère que le ranibizumab peut être utilisé comme les autres anti-VEGF chez les patients ayant une acuité visuelle initiale supérieure à 69 lettres ETDRS. Que l'aflibercept est un traitement de choix chez les patients ayant une acuité visuelle initiale inférieure à 69 lettres ETDRS. Il est précisé que le traitement par ranibizumab entraînera très probablement les mêmes résultats d'acuité visuelle après 2 ans de traitement que l'aflibercept, mais que l'effet sera atteint un peu plus lentement. Néanmoins, ces recommandations ont été établies à partir des résultats de l'étude réalisée par le DRCRnet (protocole T), ayant comparé le ranibizumab à une dose hors AMM de 0,3 mg (au lieu de 0,5 mg), l'aflibercept 2 mg selon un schéma non recommandé par l'AMM³⁹ et le bévécizumab 1,25 mg (hors AMM) dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD impliquant le centre de la macula. Par conséquent, les résultats de cette étude doivent être considérés avec prudence.

Selon les recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie³ (2016), le choix entre les deux anti-VEGF disponibles, ranibizumab ou aflibercept, sera laissé à la libre appréciation des

³⁸ Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F et col. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica 2017;237:185–222.

³⁹ Injections intravitréennes mensuelles jusqu'à l'obtention d'une acuité visuelle de 20/20 ou plus avec une épaisseur centrale de la rétine inférieure au seuil d'éligibilité (250 µm) et pas d'amélioration ou de dégradation de la réponse aux 2 dernières injections. Une amélioration était définie par une amélioration de l'acuité visuelle d'au moins 5 lettres ou une diminution de l'épaisseur centrale de la rétine d'au moins 10 %. Une dégradation était définie par une diminution de l'acuité visuelle d'au moins 5 lettres et une augmentation de l'épaisseur centrale de la rétine d'au moins 10 %.

ophtalmologues prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison des deux traitements aux doses commercialisées en Europe.

Le choix entre anti-VEGF et corticoïdes pour traiter l'OMD fera intervenir non seulement des critères oculaires (caractère phaïque du patient, pseudophaïque, aphaïque, présence ou non d'un glaucome ou d'une hypertension oculaire, sévérité de la rétinopathie diabétique, acuité visuelle) mais aussi systémiques (antécédent récent de pathologie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire aiguë) et de terrain (âge, facilité de déplacement du patient, éloignement, possibilité de suivi régulier, etc.).

Chez les patients pseudophaïques, la prescription des corticoïdes dans le traitement de l'OMD devra être faite après information des patients sur le risque élevé de cataracte. La pression intra-oculaire devra être surveillée régulièrement.

Un algorithme de consensus international de prise en charge de l'OMD a été publié dans l'« European Journal of Ophthalmology »⁴⁰ pour guider les ophtalmologues dans leur choix de traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD. Le choix entre anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et OZURDEX (dexaméthasone) dépend de nombreux critères :

- ophtalmologiques (antécédent de glaucome, statut du cristallin (phaïque ou pseudophaïque), biomarqueurs d'inflammation à l'OCT (points hyper réfléchifs, exsudats secs, décollement séreux rétinien) et antécédent de vitrectomie ;
- généraux (antécédent d'AVC ou d'infarctus) ;
- stade de la rétinopathie diabétique ;
- observance du patient a priori mauvaise ou visites mensuelles pendant le premier semestre impossible à honorer par le patient (à cause de difficulté de trajet, motivation, déni de la maladie, nombre de RDV trop important ...).

En cas d'inefficacité de traitement (amélioration de l'acuité visuelle inférieure à 5 lettres et/ou diminution de l'épaisseur maculaire centrale < 20 % ou si récurrence jugée trop fréquente), un changement d'un traitement à un autre peut être réalisé.

Place de LUCENTIS (ranibizumab) dans la stratégie thérapeutique :

LUCENTIS (ranibizumab), anti-VEGF, reste un traitement de **première intention** de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Le choix entre les anti-VEGF (ranibizumab LUCENTIS et aflibercept EYLEA) et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaïques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité [antécédent de glaucome ou d'hypertension oculaire, statut du cristallin (phaïque ou pseudophaïque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement.

⁴⁰ Kodjikian L, Bellocc D, Bandello et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. European Journal of Ophthalmology 2019

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.

► La spécialité LUCENTIS (ranibizumab) est un médicament à visée curative de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD.

► Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

► Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'OMD qui engendre une baisse d'acuité visuelle et qui représente la première cause de cécité chez les patients de moins de 50 ans ;
- de la prévalence de l'OMD chez les diabétiques estimée à 3 % ;
- du besoin médical partiellement couvert dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD, notamment en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula qui ne peuvent bénéficier de la photocoagulation au laser ;
- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié au regard :
 - des résultats de la cohorte prospective de l'étude observationnelle BOREAL-OMD après 36 mois de suivi inférieurs au seuil de significativité clinique (de 5 lettres) et moindre que celle observée dans les études cliniques (+4,1 lettres dans l'étude BOREAL-OMD, +8,0 lettres dans l'extension de l'étude RESTORE et +11,4 lettres dans l'étude RIDE) mais compte tenu des améliorations ≥ 10 lettres ou ≥ 15 lettres qui se sont maintenues chez plus d'un tiers des patients (40 % et 30 % respectivement) et du pourcentage de patients dépassant le seuil de 70 lettres (5/10) passant de 31,4 % à 55,5 % entre 12 à 36 mois ;
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré en termes de qualité de vie, aspect particulièrement important dans cette maladie invalidante,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soin ou de vie du patient, notamment en termes de nombre de visites de suivi et d'injections.

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS (ranibizumab) 10 mg/ml, solution injectable reste important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Il reste insuffisant dans les autres cas.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée, et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable au remboursement dans les autres cas.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

- **Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée :**

Compte tenu :

- des résultats à long terme des études cliniques disponibles, en particulier ceux issus des études de phase III RESTORE (36 mois) ; gain d'acuité visuelle de +8,0 lettres et RIDE (48 mois); gain d'acuité visuelle de + 11,4 lettres suggérant le maintien de l'efficacité et du profil de tolérance du ranibizumab en injections intravitréennes chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD ;

mais considérant :

- les données de la cohorte prospective de l'étude observationnelle BOREAL-OMD suggérant, après 36 mois de suivi, une efficacité moindre dans la pratique courante (inférieure au seuil de pertinence clinique de 5 lettres), que celle observée dans les études cliniques de phase III RESTORE et RIDE (variation moyenne de la MAVC de +4,1 lettres dans l'étude BOREAL-OMD, +8,0 lettres dans l'extension de l'étude RESTORE et +11,4 lettres dans l'étude RIDE) ;
- l'absence de gain démontré en termes de qualité de vie ;
- l'absence d'études comparatives randomisées ayant comparé l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,5 mg (LUCENTIS) à celles de l'aflibercept (EYLEA) et de l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX), à moyen et long terme ;

la Commission estime que LUCENTIS (ranibizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, comportant EYLEA (aflibercept) et OZURDEX (dexaméthasone), de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte en cas formes diffuses ou de fuites proches du centre de la macula, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

- **Dans les autres situations : sans objet**

010.3 Population cible

La population cible de LUCENTIS (ranibizumab) est limitée aux patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique (OMD) en cas de forme diffuse ou de fuites centrales et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Depuis le précédent avis, les prévalences du diabète et de l'OMD ont été actualisées.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France a été actualisée à 5,2 %² en 2019, soit, en se rapportant à la population générale française âgée de 18 ans et plus (données INSEE

2021⁴¹), une population de 2 752 413 patients. La prévalence de l'OMD chez les diabétiques a été estimée à 3 %³ soit 82 572 patients.

Environ 2/3 des patients auraient une baisse d'acuité visuelle associée (avis d'expert) soit 55 048 patients.

Environ la moitié aurait un bon équilibre glycémique (Etude Entred 2007-2010) soit 27 524 patients.

Environ la moitié des OMD sont diffus⁴² soit environ 13 762 patients.

Les OMD avec fuites centrales sont estimés d'après des avis d'expert à environ 10 000 patients.

Conclusion

La population cible de LUCENTIS (ranibizumab) dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation peut donc être estimée à environ **23 760 patients**. Il doit être également tenu compte du fait qu'un certain nombre de patients pourront être traités pour les deux yeux.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception.

⁴¹ Bilan démographique estimé au 1^{er} janvier 2021 (population âgée de 18 ans ou plus estimée à 52.931.014). Institut national de la statistique et des études économiques. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5007688?sommaire=5007726> [consulté le 29 avril 2021]

⁴² Romero P et al. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of Type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. J Diabetes Complications 2007; 21:172-80.

| | |
|--|--|
| Calendrier d'évaluation | Date d'examen : 23 juin 2021 Date d'adoption : 7 juillet 2021 |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | Non |
| Expertise externe | Oui |
| Présentations concernées | <u>Lucentis 10 mg/ml, solution injectable</u> Boîte de 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille-filtre (CIP : 34009 300 078 3 9) Boîte de 1 flacon de 0,23 ml (CIP : 34009 276 054 8 2) <u>Lucentis 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 1 seringue préremplie de 0,165 ml (CIP : 34009 276 711 9 7) |
| Demandeur | Novartis Pharma S.A.S. |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | <u>Date de l'AMM (procédure centralisée) : 22 janvier 2007</u> <u>Modification de l'AMM (procédure centralisée) :</u> 19/12/2007 : modification du conditionnement (flacon de 0,23 ml) 06/01/2011 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique 27/05/2011 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine 04/07/2013 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte 09/09/2013 : ajout d'une présentation en flacon sans aiguille-filtre, sans aiguille pour injection, ni seringue 24/10/2013 : ajout d'une présentation en seringue préremplie 04/09/2014 : harmonisation des posologies entre les différentes indications 12/12/2014 : ajout d'une présentation en flacon avec aiguille-filtre 14/11/2016 : extension d'indication dans les NVC secondaires à toute autre cause que la myopie forte ou la DMLA. 03/09/2019 : extension d'indication dans la rétinopathie du prématuré (RP) 21/09/2019 : extension d'indication dans rétinopathie diabétique proliférante (RDP) 12/12/2019 : Abrogation de l'AMM pour la présentation Flacon + kit d'injection (EU/1/06/374/001) Plan de gestion des risques |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie Médicament d'exception |
| Code ATC | S01LA04 |



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
9 SEPTEMBRE 2020

ranibizumab

**LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable et
solution injectable en seringue préremplie**

Remboursement non sollicité pour une nouvelle indication

► **L'essentiel**

Remboursement non sollicité chez l'adulte dans le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante.

01 CONTEXTE

L'article R.163-12 du Code de la Sécurité Sociale prévoit que : « Lorsqu'une modification significative intervient dans les données sur lesquelles a été fondée l'inscription sur les listes ou l'une des listes prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L.5123-2 du code de la santé publique, notamment une extension des indications thérapeutiques, ou dans les données qui ont été prises en compte dans la fixation du prix du médicament, l'entreprise qui exploite le médicament est tenue d'en faire part au ministre chargé de la sécurité sociale et à la Haute Autorité de santé ; celui-ci en informe le ministre chargé de la santé et le comité économique des produits de santé. A cette occasion, les conditions d'inscription peuvent être modifiées à l'initiative des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé ou à la demande de l'entreprise qui exploite le médicament, après avis de la commission mentionnée à l'article R. 163-15 [...] ».

A ce titre, les laboratoires NOVARTIS PHARMA S.A.S. ont informé la Commission de la modification de l'AMM pour la spécialité LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue préremplie concernant une nouvelle indication :

« **Lucentis est indiqué chez l'adulte dans :**

- **Le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP). »**

Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue préremplie dans cette indication.

02 CONCLUSIONS

La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable et solution injectable préremplie dans cette indication et rappelle que, de ce fait, cette spécialité n'est ni remboursable, ni agréée à l'usage des collectivités dans l'indication :

« **Lucentis est indiqué chez l'adulte dans :**

- **Le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP). »**

03 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|---|---|
| Calendrier d'évaluation | Date d'examen et d'adoption : 9 septembre 2020 |
| Présentations concernées | <u>LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable</u> (Boîte de 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille et seringue polypropylène) (CIP : 34009 378 101 5 9) (Boîte de 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille-filtre) (CIP : 34009 300 078 3 9) (Boîte de 1 flacon de 0,23 ml) (CIP : 34009 276 054 8 2) (Boîte de 1 seringue préremplie de 0,165 ml) (CIP : 34009 276 711 9 7) |
| Demandeur | NOVARTIS PHARMA S.A.S. |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | Date initiale : 22/01/2007 (procédure centralisée) Date du dernier rectificatif et teneur : - 21/10/2019 : extension d'indication dans la rétinopathie diabétique proliférante (RDP). |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament de prescription réservée en ophtalmologie Médicament d'exception |
| Code ATC | S01LA04 |



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
15 AVRIL 2020

ranibizumab
LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable

Nouvelle indication

► **L'essentiel**

Avis défavorable au remboursement dans l'extension d'indication au traitement de la rétinopathie du prématuré.

| | |
|--|---|
| Motif de l'examen | Extension d'indication |
| Indication(s) concernée(s) | « Lucentis est indiqué chez les prématurés dans : - Le traitement de la rétinopathie du prématuré (RDP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+), zone II (stade 3+) ou la AP-RDP (forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré). » |
| SMR | Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale |
| ASMR | Sans objet |
| ISP | LUCENTIS (ranibizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de démonstration de la supériorité du ranibizumab par rapport au laser en termes de succès (absence de RDP active et d'évolution structurale défavorable dans les 2 yeux) après 24 semaines de suivi ; - des nombreuses limites méthodologiques de l'étude RAINBOW : <ul style="list-style-type: none"> • étude ouverte, • variabilité de la prise en charge des prématurés dans les divers pays ayant participé à l'étude, • utilisation de deux techniques différentes de visualisation du fond d'œil pour le diagnostic de la RDP et l'évaluation du critère de jugement principal par ophtalmoscopie indirecte, subjective et non vérifiable, ou par caméra numérique qui seule, permet une relecture des images du fond d'œil en aveugle, • calcul de l'effectif de l'étude basé sur des hypothèses portant sur un autre critère (pourcentage de récurrences) que le critère de jugement principal ; - de l'absence de données sur le pronostic visuel à long terme (5 ans), critère clinique plus pertinent, et la qualité de vie à long terme ; - de l'absence de données sur les récurrences tardives, responsables de décollements de la rétine, - des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment les dommages structurels affectant la rétine et les effets sur le développement de l'enfant (en particulier le développement neurologique et psychomoteur) lié au passage systémique du ranibizumab, facilité chez le prématuré par une plus grande perméabilité de la barrière hémato-oculaire, <p>LUCENTIS (ranibizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement de la RDP.</p> |
| Population cible | Sans objet |
| Recommandations | Sans objet |

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication :

« Lucentis est indiqué chez les prématurés dans :

- Le traitement de la rétinopathie du prématuré (RDP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+), zone II (stade 3+) ou la AP-RDP (forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré). »

LUCENTIS (ranibizumab) a obtenu l'AMM dans la RDP le 03/09/2019. Le développement de LUCENTIS (ranibizumab) dans cette indication pédiatrique, très rare, a été réalisé dans le cadre d'un plan de développement pédiatrique européen (PIP).

Chez le prématuré, LUCENTIS (ranibizumab) s'administre en injection intra-vitréenne (IVT) à l'aide du kit VISISURE (distinct de la boîte de LUCENTIS) contenant :

- une seringue de haute précision à faible volume de classe Is et
- une aiguille d'injection (30-G × ½ inch) de classe IIa.

Le dispositif VISISURE ne peut être utilisé pour injection que par un ophtalmologiste qualifié et ayant suivi la session de formation.

02 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

02.1 Indications thérapeutiques

« Lucentis est indiqué chez les adultes dans :

- Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
- Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).

Nouvelle indication :

Lucentis est indiqué chez les prématurés dans :

- **Le traitement de la rétinopathie du prématuré (RDP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+), zone II (stade 3+) ou la AP-RDP (forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré). »**

02.2 Posologie

« Posologie

[...]

Chez les prématurés

La dose recommandée de Lucentis chez les prématurés est de 0,2 mg¹ administrée par injection intravitréenne. Cette dose correspond à un volume injecté de 0,02 ml. Chez les prématurés le traitement de la RDP est initié par une injection unique dans chaque œil et peut être administré bilatéralement le même jour. Au total, jusqu'à trois injections par œil peuvent être administrées au cours des six mois d'initiation du traitement s'il y a des signes d'activité de la maladie. La plupart des

¹ La dose est de 0,5 mg chez l'adulte.

patients (78 %) de l'étude clinique ont reçu une injection par œil. L'administration de plus de trois injections par œil n'a pas été étudiée. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Populations particulières

[...]

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lucentis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans pour d'autres indications que celle de la rétinopathie du prématuré n'ont pas été établies. Les données disponibles chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans ayant une baisse visuelle due à une NVC sont décrites en rubrique 5.1 mais aucune recommandation concernant la posologie ne peut être apportée. »

Mode d'administration pour le traitement des prématurés :

Pour le traitement des prématurés LUCENTIS doit être administré à l'aide du kit Visisure (distinct de la boîte de LUCENTIS) contenant :

- une seringue de haute précision à faible volume de classe Is et
- une aiguille d'injection (30-G × ½ inch) de classe IIa.

Les instructions d'utilisation sont présentes dans le kit Visisure. Pour chaque injection un nouveau kit Visisure devra être utilisé.

Le dispositif Visisure ne peut être utilisé pour injection que par un ophtalmologiste qualifié et ayant suivi la session de formation.

L'éducation des professionnels de santé permet d'assurer un bon usage du dispositif car la seringue est différente des seringues standards et requiert :

- une technique spécifique pour évacuer l'air de la seringue avant que la dose ne puisse être ajustée ;
- un déverrouillage du système de contrôle de dose intégré : avant d'introduire l'aiguille dans le site d'injection il est nécessaire de tourner lentement le piston.

L'utilisation de la seringue de haute précision à faible volume dans le traitement de la RDP par LUCENTIS est basée sur le rationnel suivant :

- Le développement de la seringue de haute précision à faible volume est une mesure qualité demandée dans le Plan d'Investigation Pédiatrique de LUCENTIS (EMA-000527-PIP04-13-M01).
- Cette seringue permet une administration précise d'un volume défini de 20 µL.
- La seringue de haute précision à faible volume fait l'objet d'un marquage CE et répond aux requis applicables aux dispositifs médicament pour être sur le marché
- Afin de minimiser les variabilités dans l'utilisation et améliorer l'homogénéité entre les injections, la seringue a un petit diamètre et contient un dispositif de contrôle de dose, ce qui assure une distance parcourue fixe et prédéfinie de la tige du piston de la seringue.
- Les volumes délivrés par cette seringue sont dans les intervalles de volumes observés avec les seringues utilisées dans les essais pédiatriques avec LUCENTIS (seringue Plastipak de 1 mL de Becton Dickinson).
- Les fonctionnalités de cette seringue et de la seringue Plastipak de 1 mL (Becton Dickinson) sont équivalentes pour l'usage concerné. Il est donc attendu que les profils de sécurité et d'efficacité des deux dispositifs médicaux soient équivalents dans la population pédiatrique concernée. »

► La maladie

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

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

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

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

La RDP évolue généralement en 2 phases² :

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

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

Les facteurs de risque néonataux sont principalement l'âge gestationnel inférieur à 30 semaines d'aménorrhée (SA) et le poids de naissance inférieur à 1250 g. A ceux-ci s'ajoutent l'hémorragie intraventriculaire, les pathologies respiratoires nécessitant une ventilation assistée ou une oxygénothérapie prolongée et les troubles hémodynamiques nécessitant le recours à des traitements vasoactifs^{3,4,5}.

Il existe également des facteurs de risque anténatals incluant l'anémie maternelle, le diabète gestationnel, le retard de croissance intra-utérin, la chorioamniotite, la gemellarité et la rupture prolongée des membranes⁶.

² Hellstrom, A., Smith, L.E., Dammann, O., 2013. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 382, 1445e1457

³ Beby F, Burillon C et al. Retinopathy of prematurity. Results of fundus examination performed in 94 preterm infants. *J Fr Ophthalmol* 2004;27/337-44.

⁴ Fierson WM, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189-95

⁵ Darloz BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005;115:990-6,

⁶ S. Milazzo, V. Promelle, "Rétinopathie des prématurés" chapitre 16, *Ophthalmologie pédiatrique : Rapport SFO 2017*, Elsevier Health Sciences, 2017

La classification internationale des RDP modifiée en 2005⁷, définit les RDP selon la **localisation** antéro-postérieure de l'atteinte (**zones**), leur **étendue** en quadrants horaires (voir Figure 1) et l'aspect de la jonction entre la rétine saine et la rétine avasculaire (**stades**). Elle définit également les **stades** « pré-plus » et « plus » caractérisés par une dilatation et une tortuosité vasculaire plus ou moins marquées.

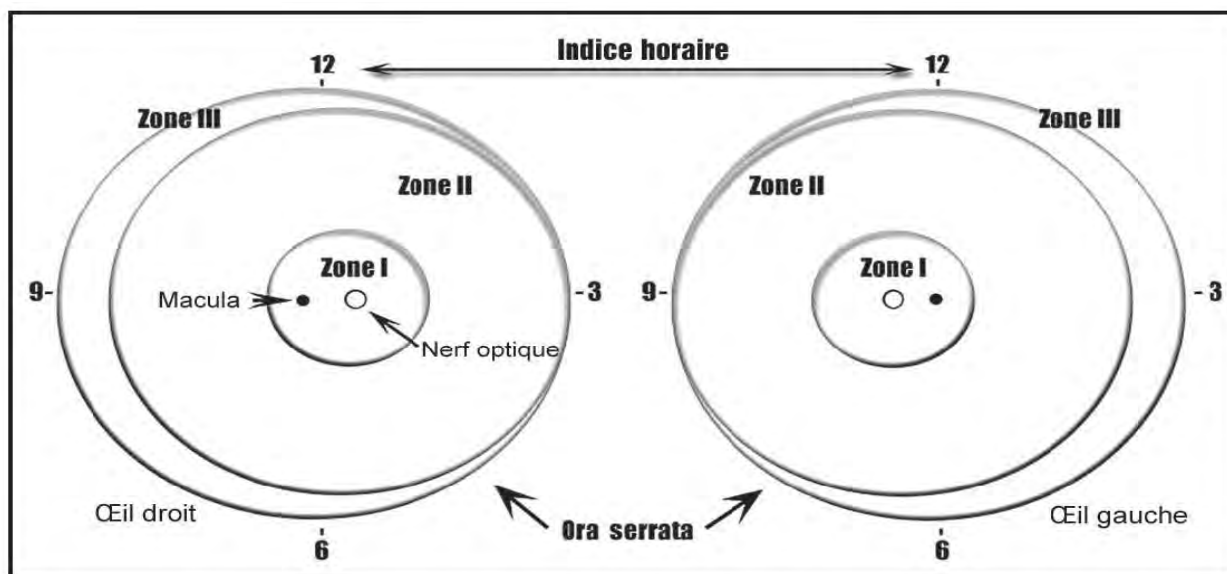


Figure 1 : Schéma de la rétine de l'œil droit et de l'œil gauche démontrant les bordures des zones et les indices horaires utilisés pour décrire le foyer et l'étendue de la RDP.

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

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

La RDP évoluerait spontanément vers la régression dans 85 % des cas, toutes formes confondues^{8,9}. Cependant, certains désordres de la néovascularisation nécessitent d'être traités (voir ci-dessous). Il convient de les prendre en charge avant qu'ils n'entraînent des complications. En effet, en l'absence de traitement, les formes actives peuvent progresser vers des formes cicatricielles sévères et/des décollements de rétine responsables de cécité.

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

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

Doivent être traités les prématurés ayant une RDP de type 1⁴ :

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

Les rétinopathies du prématuré agressives postérieures (AP-ROP¹⁰) constituent des formes sévères à identifier et traiter en urgence afin d'éviter leur progression jusqu'au stade 5 (stade de décollement total de la rétine).

⁷ The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123:991-999

⁸ Barjol A, Lux AL, Soudee S, et al. 2015. Recommandations françaises pour le dépistage de la rétinopathie des prématurés.

⁹ Ju RH, Zhang JQ, Ke XY, Lu XH, Liang LF, Wang WJ. Spontaneous regression of retinopathy of prematurity: incidence and predictive factors. Int J Ophthalmol. 2013;6:475-480. Published 2013 Aug 18. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.04.13

¹⁰ "Aggressive Posterior Retinopathy Of Prematurity"

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

Tableau 1 : Description des stades de la rétinopathie du prématuré

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

► Epidémiologie

En France, l'étude EPIPAGE-1⁶ a étudié le devenir des nouveau-nés prématurés avant 33 semaines d'aménorrhée (SA) ou de poids de naissance inférieur à 1 500 g en 1997. Sur les 2 099 prématurés ayant bénéficié d'un examen ophtalmoscopique, 242 avaient une RDP, soit une incidence de 11,5 %. Parmi ces 11,5 %, 9 % étaient de stade 1 ou 2 et 2 % étaient des formes sévères dont seulement trois étaient de stade 4 ; aucun stade 5 n'a été rapporté.

► Prise en charge

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

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

Elle expose à des complications à court terme, comme des brûlures de l'iris ou de la cornée, des hémorragies du segment antérieur et une élévation de la pression intraoculaire, ainsi qu'à des complications à long terme, dont la réduction du champ visuel périphérique, la myopie et le strabisme¹¹.

Cette intervention doit être pratiquée par un ophtalmologue pédiatre et nécessite un équipement adapté ainsi qu'un anesthésiste spécialisé dans la prise en charge de patients prématurés. L'anesthésie peut durer plusieurs heures, et augmente ainsi le risque d'arrêt cardio-respiratoire chez des patients particulièrement fragiles¹².

L'amélioration des connaissances du rôle du VEGF dans la physiopathologie de la RDP a conduit à l'utilisation des traitements anti-VEGF. Ceux-ci présentent l'avantage de ne pas détruire la rétine périphérique. De plus, l'IVT nécessite une anesthésie générale peu profonde d'une trentaine de minutes voire une simple anesthésie locale^{11,13}. Toutefois, leur place dans la stratégie thérapeutique

¹¹ Tailoi Chan-Ling a, *, 1, Glen A. Gole b, 1, Graham E. Quinn et al. 2017. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. *Progress in Retinal and Eye Research* 62 (2018) 77e119.

¹² Mercier C, Laffon M. Risques et bénéfices de l'anesthésie chez l'enfant. In : Conférence d'actualisation du 43e Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Elsevier Ed.,2001, PP.225.44.

¹³ Klufas, M.A., Chan, R.V., 2015. Intravitreal anti-vegf therapy as a treatment for retinopathy of prematurity: what we know after 7 years. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 52, 77e84.

est controversée en en raison du manque d'études de haut niveau de preuve [très peu d'essais randomisés bien conduits (tous anti-VEGF confondus), essais en ouvert, effectifs souvent faibles, absence de standardisation des protocoles de traitement, de suivi et d'évaluation limitant les possibilités de méta-analyse ; variations importantes des populations étudiées (et du niveau des soins néonataux)]. Il y a également peu de données d'efficacité sur le pronostic visuel et la tolérance à long terme en comparaison du laser. La Société Française d'Ophtalmologie a recommandé en 2015⁸ de réserver leur utilisation au cas par cas, aux formes postérieures agressives (AP-RDP), certains stades plus et certains stades 3 en zone I quand la zone avasculaire est grande, afin de différer le laser qui, effectué précocement, exposerait à une réduction importante du champ visuel. En France, le bevacizumab (AVASTIN) est déjà utilisé par certains ophtalmologues dans le traitement de la RDP, toutefois, cette spécialité n'a pas d'AMM dans cette indication, sa formulation n'est pas adaptée à une injection intravitréenne et la dose optimale chez le prématuré n'a pas été établie.

► **Besoin médical**

Le besoin médical est partiellement couvert par la photocoagulation au laser. Il persiste donc un besoin médical à disposer de thérapeutiques efficaces et bien tolérés ayant une indication validée dans le traitement de la rétinopathie du prématuré.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

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

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent de LUCENTIS (ranibizumab) dans cette indication.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

La photocoagulation au laser est actuellement le traitement de référence.

► **Conclusion**

Le seul comparateur cliniquement pertinent de LUCENTIS dans le traitement de la rétinopathie du prématuré est la photocoagulation au laser.

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|-------------------------------------|---|
| | Oui/Non/En cours Si non pourquoi | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | En cours | N.A |
| Allemagne | Oui | AMM |
| Pays-Bas | En cours | N.A |
| Belgique | En cours | N.A |
| Espagne | En cours | N.A |
| Italie | En cours | N.A |
| Etats-Unis | Oui | AMM |

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de LUCENTIS dans son extension d'indication repose sur :

- une étude clinique de phase III (étude RAINBOW) de supériorité, randomisée, ouverte, multicentrique ayant comparé le ranibizumab aux doses de 0,2 mg et de 0,1 mg en injections intravitréennes (IVT) à la photocoagulation au laser chez des prématurés atteints de rétinopathie du prématuré,
- la première analyse intermédiaire de l'extension de l'étude RAINBOW : cette phase d'extension a pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance à long terme (5 ans de l'enfant) du ranibizumab en injection intravitréenne à celles du traitement par laser chez des patients atteints d'une RDP ayant été au terme de l'étude principale. La première analyse intermédiaire demandée dans le cadre du Plan d'investigation pédiatrique (PIP) s'est intéressée spécifiquement à la survenue d'anomalies structurales 9 mois après le début du traitement et pouvait être réalisée si des données étaient disponibles à cette date pour au moins la moitié des patients inclus dans l'étude principale.

06.1 Efficacité

6.1.1 Etude RAINBOW

| | Etude RAINBOW Versus laser |
|---------------------------------|--|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : CRFB002H2301 |
| Principaux objectifs de l'étude | <p>Objectif principal : Evaluer la supériorité de l'efficacité de ranibizumab 0,2 mg en injection intravitréenne (IVT) par rapport à un traitement par laser, chez des patients atteints de RDP.</p> <p>Objectifs secondaires clés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la supériorité de l'efficacité de ranibizumab 0,1 mg en IVT par rapport au laser, dans le traitement de la RDP. - Evaluer la supériorité de l'efficacité de ranibizumab 0,2 mg en IVT par rapport au ranibizumab 0,1 mg en IVT, dans le traitement de la RDP. |
| Type d'étude | <p>Etude de supériorité, randomisée (1 :1 :1), ouverte, multicentrique (87 centres), en groupes parallèles.</p> <p>Stratification en fonction de la zone affectée par la RDP (dans l'œil le plus atteint)</p> <p>Stratification en fonction des deux groupes de régions reflétant des niveaux de mortalités différents :</p> <p>Région 1 : Estonie, Japon, Autriche, Belgique, République-Tchèque, Danemark, France, Allemagne, Grèce, Italie, Croatie, Lituanie, Pologne, Royaume-Uni, Hongrie, Slovaquie, Etats-Unis et Taiwan.</p> <p>Région 2 : Malaisie, Russie, Roumanie, Mexique, Arabie Saoudite, Turquie, Egypte et Inde.</p> |

| | |
|---|---|
| Cadre et lieu de l'étude | Les sites participant à l'étude se trouvaient en Autriche (2 centres), Belgique (2 centres), Croatie (2 centres), République-Tchèque (3 centres), Danemark (1 centre), Egypte (1 centre), Estonie (1 centre), France (2 centres), Allemagne (2 centres), Grèce (3 centres), Hongrie (2 centres), Inde (6 centres), Italie (4 centres), Japon (17 centres), Lituanie (1 centre), Malaisie (2 centres), Mexique (1 centre), Pologne (2 centres), Roumanie (3 centres), Russie (5 centres), Arabie Saoudite (1 centre), Slovaquie (1 centre), Taïwan (2 centres), Turquie (6 centres), Royaume-Uni (3 centres) et Etats-Unis (12 centres) |
| Date et durée de l'étude | Date du premier patient inclus : 30/12/2015 Date de la dernière visite du dernier patient : 14/12/2017 |
| Principaux critères d'inclusion | Enfants prématurés ayant un poids de naissance inférieur à 1500 g et une RDP bilatérale répondant à l'un des critères suivants dans chaque œil : <ul style="list-style-type: none"> - Zone I, stade 1+,2+,3, 3+ ou, - Zone II, stade 3+ ou, - Forme agressive postérieure (AP-RDP). |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédent d'hypersensibilité (chez l'enfant ou la mère) à l'un des traitements de l'étude ▪ Antécédent de traitement de la RDP (laser, cryothérapie ou vitrectomie...), ▪ Antécédent d'exposition intravitréenne ou systémique à un anti-VEGF (chez l'enfant ou la mère), ▪ Antécédent de traitement dans le cadre d'une autre étude, dans les 30 jours ou l'équivalent de 5 demi-vies de l'autre traitement expérimental, ▪ Autre anomalie oculaire jugée par l'investigateur comme ayant un impact cliniquement significatif sur les analyses de l'étude, ▪ Infection oculaire dans les 5 jours précédant la première administration du traitement expérimental, ▪ Antécédent d'hydrocéphalie ayant nécessité un traitement, ▪ Antécédent de toute affection neurologique pouvant impacter la fonction visuelle, ▪ Toute affection médicale ou comorbidité cliniquement significative ou circonstance personnelle jugées par l'investigateur comme pouvant avoir un impact cliniquement significatif sur la participation à l'étude conduite de l'étude ou l'analyse de l'efficacité. |
| Schéma de l'étude | <p><u>Mise sous traitement</u> Les patients recevaient le traitement attribué par la randomisation à J1.</p> <p><u>Retraitement</u> Dans les groupes ranibizumab, un retraitement par ranibizumab était réalisé en cas d'aggravation de la RDP après plus de 28 jours suivant le traitement initial. Jusqu'à 2 retraitements par œil étaient autorisés pour traiter la récurrence de la RDP. La dose administrée était la même que celle pour laquelle les patients avaient été randomisés. Dans le groupe laser, l'investigateur décidait à J2, J4 et J8 si un traitement par laser supplémentaire était nécessaire pour chacun des yeux. Le traitement laser supplémentaire devait être réalisé dans les 3 jours suivant la décision de retraitement. Si l'investigateur décidait à J8 qu'il n'était pas nécessaire de réaliser un traitement supplémentaire par laser, aucun traitement ultérieur par laser n'était autorisé pour le patient.</p> <p><u>Changement de traitement</u> Le traitement à l'étude initialement administré pouvait être changé en cas de réponse non satisfaisante. Un patient randomisé pour le ranibizumab pouvait recevoir dans l'un des yeux un traitement laser et un patient randomisé dans le groupe laser pouvait recevoir du ranibizumab 0,2 mg.</p> <p>Les critères de jugement ont été évalués après 24 semaines.</p> |
| Traitements étudiés | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ranibizumab 0,2 mg en IVT ▪ Ranibizumab 0,1 mg en IVT (posologie non validée par l'AMM) ▪ Laser |
| Critère de jugement principal | <p>Pourcentage de succès à 24 semaines : comparaison ranibizumab versus laser Le succès était défini par l'absence de RDP active et d'évolution structurelle défavorable dans les 2 yeux, 24 semaines après le début du traitement (évaluation faite par l'investigateur). Ce résultat était atteint lorsque les patients ne répondaient à aucun des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ décès à la 24^{ème} semaine ou avant, ▪ nécessité de recourir à un traitement de la RDP différent de celui initialement administré à la 24^{ème} semaine ou avant, ▪ RDP active à la 24^{ème} semaine, définie par une dilatation veineuse caractéristique d'un stade « plus » dans au moins 2 quadrants et/ou des vaisseaux extra-rétiniens progressant dans le vitré et jugés comme étant un signe d'activité de la RDP (quelques tortuosités étaient tolérées), ▪ apparition d'anomalies structurelles définies par la présence d'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - une membrane rétrocrystallinienne empêchant la vue du pôle postérieur, - une traction temporale importante des vaisseaux entraînant des anomalies structurelles/ectopie maculaire, |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - des plis rétinien postérieurs impliquant la macula, - un décollement rétinien impliquant la macula. <p>Un patient était considéré en « succès » pour le critère d'efficacité s'il présentait un « succès » à l'ensemble des critères. Un patient était considéré comme en « échec » pour le critère d'efficacité s'il présentait un « échec » à l'un des critères.</p> <p>L'examen du fond de l'œil était réalisé soit à l'aide d'une caméra numérique (RetCam), soit par ophtalmoscopie indirecte si l'investigateur ne disposait pas d'une caméra numérique ou si son utilisation sans sédation posait des difficultés chez les enfants de 3 mois.</p> |
| Critères de jugement secondaires | <p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés (suite hiérarchique comprenant le critère de jugement principal) :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de succès : comparaison ranibizumab 0,2 mg versus laser 2. pourcentage de succès : comparaison ranibizumab 0,1 mg versus laser 3. pourcentage de succès : comparaison ranibizumab 0,2 mg versus ranibizumab 0,1 mg <p><u>Autres critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le critère déterminant l'échec : décès, nécessité de recours à un traitement différent, RDP active, apparition d'anomalie structurelle ▪ Le temps entre l'instauration du traitement et le recours à un traitement différent de la RDP ou précédant le développement d'une évolution structurelle défavorable ou du décès, ▪ Le nombre d'administrations de ranibizumab nécessaires dans chaque œil ▪ Le taux de récurrence de la RDP ayant nécessité un retraitement entre l'inclusion et la 24^{ème} semaine. |
| Taille de l'échantillon | <p>Le nombre de patients nécessaire a été calculé de façon à comparer la proportion de survenue de succès selon la zone de la RDP (zone I ou II) et sous les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La proportion de patients obtenant l'événement principal était similaire à la récurrence de RDP observée à 54 semaines d'âge postmenstruel dans l'étude BEAT-ROP¹⁴ : <ul style="list-style-type: none"> o Zone I <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laser – 42,4 % ▪ Ranibizumab 0,2 mg – 6,5 % o Zone II <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laser – 12,5 % ▪ Ranibizumab 0,2 mg – 5,1 % - Les données de 48 patients étaient évaluables (non manquantes lors de l'analyse principale) dans chaque groupe de traitement (au total, 144 patients évaluables) - La probabilité d'avoir une RDP de type I ou de type II était respectivement de 45 % et 55 % pour chaque patient - L'effet du ranibizumab 0,1 mg était la moitié de celui du ranibizumab 0,2 mg <p>Il a été estimé que le schéma de l'analyse séquentielle en 3 étapes (voir « méthode d'analyse ci-dessous) mette en évidence la supériorité de ranibizumab 0,2 mg par rapport au laser dans le traitement de la RDP avec une puissance supérieure à 80 %. Ainsi, il était prévu de randomiser 60 patients par groupe de traitement (pour anticiper un taux de perdus de vue de 20 %).</p> |
| Méthode d'analyse des résultats | <p>Analyse du critère de jugement principal et des 2 critères de jugement secondaires clés :</p> <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <p>Les analyses des critères de jugement d'efficacité étaient réalisées sur la population en intention de traiter (FAS = « full analysis set ») définie par l'ensemble des patients randomisés dans un groupe de traitement.</p> <p><u>Méthode d'analyse statistique du critère principal et des 2 critères de jugement secondaires clés :</u></p> <p>L'analyse du critère de jugement principal (ranibizumab 0,2 mg vs laser) et celle des 2 critères de jugement secondaires clés (ranibizumab 0,1 mg vs laser et ranibizumab 0,2 mg vs 0,1 mg) a été réalisée en utilisant une méthode séquentielle hiérarchisée en 3 étapes de manière à maintenir un risque d'erreur de type I de 0,025 en situation unilatérale pour les 3 analyses. Si la supériorité du ranibizumab 0,2 mg par rapport au laser était démontrée sur le critère de jugement principal alors la significativité était testée sur le premier critère de jugement secondaire clé (ranibizumab 0,1 mg vs laser). Puis, en cas de supériorité, la significativité était testée sur le deuxième critère de jugement secondaire clé (ranibizumab 0,2 mg vs 0,1 mg). Si la comparaison d'efficacité n'était pas statistiquement significative lors d'une étape, les comparaisons d'efficacité suivantes étaient menées de manière descriptive.</p> <p>Les comparaisons étaient réalisées selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par zone de la RDP. Les odds ratios de Mantel-Haenszel ajustés aux valeurs de p unilatérales</p> |

¹⁴ Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2011;364:603-615.

et leur intervalle de confiance bilatéral à 95 % ont été présentés. Une analyse de sensibilité était réalisée en répétant l'analyse d'efficacité principale selon une stratification par zone de RDP.

A chaque étape, si la supériorité était obtenue, les odds ratios de Mantel-Haenszel ajustés aux valeurs de p unilatérales et leur intervalle de confiance à 95 % étaient présentés à l'étape suivante. La valeur de p ajustée en unilatéral était calculée comme suit pour l'objectif principal. La même approche était réalisée pour les objectifs secondaires clés :

- 0,5*(valeur de p bilatérale) si l'odds-ratio de Mantel-Haenszel de ranibizumab 0,2 mg vs laser était en faveur du ranibizumab 0,2 mg,
- 1-0,5*(valeur de p bilatérale) si l'odds-ratio de Mantel-Haenszel de ranibizumab 0,2 mg vs laser était en faveur du laser.

Prise en compte des données d'efficacité manquantes et analyse de sensibilité

Les valeurs manquantes du critère de jugement principal à 24 semaines étaient imputées par œil selon une méthode en 2 étapes :

- Dans un premier temps, les valeurs manquantes concernant chacune des composantes du critère de jugement principal (survenue d'une RDP active ou d'anomalies structurelles à la 24^{ème} semaine), étaient imputées de la manière suivante (règle d'imputation 1) :
 - Si la dernière valeur non-manquante était « succès », alors la valeur manquante à la 24^{ème} semaine restait « manquante »
 - Si la dernière valeur non-manquante était « échec », alors la valeur manquante à la 24^{ème} semaine était définie comme étant un « échec ».
- Dans un second temps, la valeur imputée au critère de jugement principal était déduite des valeurs imputées à ses composantes individuelles. La valeur imputée à celui-ci était définie comme :
 - « Echec » si la valeur d'une des composantes était « échec » ;
 - « Succès » si la valeur d'une des composantes étaient « succès » ;
 - « Manquante » si la valeur d'une des composantes était manquante et qu'aucune n'était « échec ».

Afin d'exploiter le maximum de données disponibles, une analyse de sensibilité pré-spécifiée utilisant une autre règle d'imputation a aussi été réalisée (règle d'imputation 2) : si les données à 24 semaines étaient manquantes mais disponibles à 20 semaines, les données à 20 semaines étaient imputées à la semaine 24.

Résultats :

► Effectifs

Un total de 225 patients (dont 3 français) a été inclus dans l'étude parmi 87 centres de 26 pays (population ITT). Les patients étaient répartis dans 3 groupes de la façon suivante :

- 74 dans le groupe ranibizumab 0,2 mg,
- 77 dans le groupe ranibizumab 0,1 mg,
- 74 dans le groupe laser.

Parmi ces patients, 7 ont arrêté l'étude lors de la phase de traitement : 1 patient (1,4 %) du groupe ranibizumab 0,2 mg, 1 patient (1,3 %) du groupe ranibizumab 0,1 mg et 5 patients (6,8 %) du groupe laser). Dans les groupes ranibizumab, les 2 patients ont arrêté le traitement sur décision du médecin. Dans le groupe laser, les raisons principales d'arrêt du traitement étaient la décision du tuteur (2 patients, 2,7 %), les événements indésirables (1 patient, 1,4 %), la décision du médecin (1 patient, 1,4 %) et la perte de vue du patient (1 patient, 1,4 %).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, les caractéristiques socio-démographiques des patients étaient similaires dans les 3 groupes de traitement (Tableau 4).

Tableau 2 : Principales caractéristiques sociodémographiques des patients à l'inclusion (population ITT)

| Caractéristiques | Ranibizumab 0,2 mg N = 74 | Ranibizumab 0,1 mg N = 77 | Laser N = 74 | Total N = 225 |
|---|------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------|
| Sexe - n (%) | | | | |
| Masculin | 33 (44,6) | 37 (48,1) | 37 (50,0) | 107 (47,6) |
| Féminin | 41 (55,4) | 40 (51,9) | 37 (50,0) | 118 (52,4) |
| Age gestationnel à la naissance (semaines) | | | | |
| Moyenne | 25,8 | 26,5 | 26,2 | 26,1 |
| Ecart-type | 2,25 | 2,57 | 2,59 | 2,48 |
| Age gestationnel par catégorie – n (%) | | | | |
| ≤ 24 semaines | 32 (43,2) | 22 (28,6) | 29 (39,2) | 83 (36,9) |
| > 24 - < 27 semaines | 18 (24,3) | 21 (27,3) | 17 (23,0) | 56 (24,9) |
| ≥ 27 semaines | 24 (32,4) | 34 (44,2) | 28 (37,8) | 86 (38,2) |
| Age chronologique à l'inclusion (semaines) | | | | |
| Moyenne | 11,4 | 10,93 | 10,57 | 10,88 |
| Ecart-type | 3,955 | 4,062 | 4,483 | 4,160 |
| Age post-menstruel à la naissance (semaines) | | | | |
| Moyenne | 36,92 | 37,44 | 36,74 | 37,04 |
| Ecart-type | 3,325 | 3,417 | 3,905 | 3,554 |
| Poids à la naissance (g) | | | | |
| n | 70 | 73 | 66 | 209 |
| Moyenne | 790,6 | 885,6 | 830,6 | 836,4 |
| Ecart-type | 244,32 | 298,61 | 283,55 | 278,13 |
| Région géographique | | | | |
| Région 1 | 45 (60,8) | 45 (58,4) | 44 (59,5) | 134 (59,6) |
| Région 2 | 29 (39,2) | 32 (41,6) | 30 (40,5) | 91 (40,4) |
| Zone de la RDP (n, %) | | | | |
| Zone 1 | 28 (37,8) | 30 (39,0) | 28 (37,8) | 86 (38,2) |
| Zone 2 | 46 (62,2) | 46 (59,7) | 46 (62,2) | 138 (61,3) |
| Donnée manquante | 0 | 1 (1,3) | 0 | 1 5 (0,4) |
| RDP de forme agressive postérieure (AP-RDP) (n, %) | | | | |
| AP-RDP | 10 (13,5) | 10 (13,0) | 10 (13,5) | 30 (13,3) |
| Non AP-RDP | 64 (86,5) | 66 (85,7) | 64 (86,5) | 194 (86,2) |
| Donnée manquante | 0 | 1 (1,3) | 0 | 1 (0,4) |
| Type de RDP (n, %) | | | | |
| Zone I AP-ROP | 10 (13,5) | 10 (13,0) | 9 (12,2) | 29 (12,9) |
| Zone II AP-ROP | 0 | 0 | 1 (1,4) | 1 (0,4) |
| Zone I/Stade 3+ | 12 (16,2) | 14 (18,2) | 11 (14,9) | 37 (16,4) |
| Zone I/Stade 3 | 3 (4,1) | 4 (5,2) | 1 (1,4) | 8 (3,6) |
| Zone I/Stade 2+ | 3 (4,1) | 1 (1,3) | 5 (6,8) | 9 (4,0) |
| Zone I/Stade 1+ | 0 | 1 (1,3) | 2 (2,7) | 3 (1,3) |
| Zone II/Stade 3+ | 46 (62,2) | 45 (58,4) | 44 (59,5) | 135 (60,0) |
| Zone II/Stade 2+ | 0 | 0 | 1 (1,4) | 1 (0,4) |
| Zone II/Stade 3 | 0 | 1 (1,3) | 0 | 1 (0,4) |
| Donnée manquante | 0 | 1 (1,3) | 0 | 1 (0,4) |
| Score APGAR à 1 min | | | | |
| n | 62 | 61 | 61 | 184 |
| Moyenne | 4,3 | 5,2 | 4,2 | 4,6 |
| Ecart-type | 2,32 | 2,28 | 2,05 | 2,26 |
| Score APGAR à 5 min | | | | |
| n | 62 | 60 | 61 | 183 |
| Moyenne | 6,5 | 6,9 | 6,3 | 6,5 |
| Ecart-type | 1,96 | 2,18 | 2,02 | 2,06 |

► Critères de jugement principal

A la semaine 24, le pourcentage de succès a été de 80,0 % (n = 56/70) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 66,2 % (n = 45/68) dans le groupe laser (OR = 2,19 ; IC_{95%} = [0,9932 ; 4,8235], p unilatéral = 0,0254). La valeur p unilatérale obtenue étant supérieure à la valeur seuil de 0,025, il ne peut être conclu à une différence statistiquement significative entre les groupes.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Dans la mesure où il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative, il ne peut être procédé à l'analyse des critères de jugement secondaires inclus dans la hiérarchie d'analyse.

► Résultats de l'analyse du critère principal avec la règle d'imputation 2

A la semaine 24, les résultats de 3 patients ont fait l'objet d'une imputation des données manquantes : ceux de 2 patients du groupe ranibizumab 0,2 mg (un passant de « manquant » à « succès » et l'autre restant « échec » étant donné le décès du patient) et ceux d'un patient du groupe laser (restant « échec » étant donné le changement de traitement). Le pourcentage de succès au traitement était alors supérieur dans le groupe ranibizumab 0,2 mg comparé au groupe laser (OR = 2,22 ; IC_{95%} = [1,0088 ; 4,8890], p = 0,0230).

► Autres analyses de sensibilité

D'autres analyses de sensibilité ont été réalisées avec les données manquantes non imputées, les données manquantes considérées comme « succès », les données manquantes considérées comme « échec » ou utilisant un modèle de régression logistique.

Les résultats de ces analyses sont cohérents avec ceux de l'analyse principale, ne permettant de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre le ranibizumab et le laser.

► Autres critères de jugement secondaires

Ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire dans la mesure où ces critères ne sont pas inclus dans l'analyse hiérarchique et où il n'a pas été démontré de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal.

✓ Composantes du critère de jugement principal (indicateurs d'échec au traitement)

Les composantes individuelles du critère de jugement principal observées dans les 24 semaines suivant le premier traitement de l'étude, sont des indicateurs d'« échec » au traitement.

- Le pourcentage de décès a été de 5,4 % (n = 4) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 5,4 % (n = 4) dans le groupe laser.
- Le pourcentage de patients ayant nécessité une prise en charge différente de celle attribuée à l'inclusion, a été de 14,9 % (n = 11) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et 16,9 % (n = 13) et de 24,3 % (n = 18) dans le groupe laser.
- La présence d'une RDP active (définie par la présence d'une dilatation veineuse caractéristique d'un stade « plus » dans au moins 2 quadrants et/ou des vaisseaux extra-rétiniens progressant dans le vitré et jugés comme étant un signe d'activité de la RDP) a uniquement été rapportée chez 3 patients du groupe ranibizumab 0,1 mg (4,3 %).
- L'apparition d'anomalies structurales à la 24^{ème} semaine ou avant a été observée chez 1 patient (1,4 %) du groupe ranibizumab 0,2 mg et 7 patients (10,1 %) dans le groupe laser.

✓ Temps de décès ou de changement de traitement ou d'apparition d'une première anomalie structurale dans l'un des yeux jusqu'à 24 semaines

Selon les courbes de Kaplan-Meier, la probabilité estimée de survenue d'un événement a été de 19,6 % avec le ranibizumab 0,2 mg et de 33,4 % avec le laser.

✓ Caractéristiques des RDP actives dans l'un des yeux à la semaine 24

A la semaine 24, aucun patient n'a eu de progression de vaisseaux extra-rétiniens dans le vitré. Les RDP actives ont été observées uniquement chez 3 patients du groupe ranibizumab 0,1 mg.

✓ Anomalies structurelles dans l'un des yeux dans les 24 semaines suivant le début du traitement

Le nombre de patients ayant l'une des anomalies structurelles a été inférieur à 5 patients pour chacune des anomalies structurelles dans chaque groupe de traitement) :

- une membrane rétrocrystallinienne empêchant la vue du pôle postérieur n'a été observée chez aucun des patients,
- la proportion de patients ayant des tractions temporales importantes des vaisseaux entraînant des anomalies structurelles/ectopie maculaire a été de 1,4 % (n = 1) avec le ranibizumab 0,2 mg et de 5,8 % avec le laser (n = 4),
- des plis rétinien postérieurs impliquant la macula ont été rapportés chez un patient du groupe ranibizumab 0,2 mg (1,4 %) et 2 patients du groupe laser (2,9 %),
- un décollement rétinien impliquant la macula a été rapporté chez 3 patients du groupe ranibizumab 0,1 mg (4,0 %) et 3 patients du groupe laser (4,3 %).

✓ Récurrence de RDP nécessitant un retraitement

Une récurrence de RDP nécessitant un retraitement (soit un retraitement par ranibizumab, soit un changement pour un traitement laser dans les groupes ranibizumab, soit un changement pour un traitement par ranibizumab dans le groupe laser), a été observée chez 23 patients (31,1 %) du groupe ranibizumab 0,2 mg et chez 14 patients (18,9 %) du groupe laser.

▀ **Autres données descriptives**

✓ Concentration systémique de ranibizumab

Les concentrations sériques moyennes les plus élevées de ranibizumab ont été généralement détectées à J1, soit dans les 24 heures suivant l'injection intravitréenne.

Les concentrations moyennes obtenues à J1 de l'injection, ont été de 24,7 ng/mL (médiane 7,82 ng/mL) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 12,1 ng/mL (médiane 4,35 ng/mL) dans le groupe ranibizumab 0,1 mg.

Les concentrations moyennes obtenues à J29 ont été de 1,81 ng/mL (médiane 1,07 ng/mL) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 0,732 ng/mL (médiane 0,566 ng/mL) dans le groupe ranibizumab 0,1 mg.

✓ Concentration de VEGF systémique

Les concentrations de VEGF ont été comprises entre 23,6 pg/mL et 1020 pg/mL dans le groupe laser et entre la valeur limite de quantification (<1 pg/mL) et 812 pg/mL dans le groupe ranibizumab 0,1 mg. Dans le groupe ranibizumab 0,2 mg, les concentrations de VEGF ont été comprises entre 10,8 pg/mL et 153 pg/mL avec une valeur aberrante additionnelle non expliquée de 5900 pg/mL observée au 15^{ème} jour chez un patient. La possibilité que cette valeur résulte d'une thrombolyse ne peut être confirmée. Aucun problème de prélèvement ou analytique n'a été identifié.

Quel que soit le groupe de traitement, les concentrations systémiques de VEGF ont eu une tendance à diminuer entre J1 et J15, avec un retour à la valeur initiale à J29.

✓ Concentration d'anticorps anti-ranibizumab systémique

De manière exploratoire, la présence d'anticorps anti-ranibizumab chez les patients traités par ranibizumab a été évaluée, sous réserve que le volume restant d'échantillon sérique utilisé pour l'analyse pharmacocinétique était suffisant. L'immunogénicité des patients était considérée comme positive si les patients avaient au moins un échantillon positif valide et ce, quelle que soit la réalisabilité d'un test de confirmation.

Après traitement par ranibizumab 0,2 mg, des anticorps anti-ranibizumab ont été détectés chez 7,0 % (3/43), 2,4 % (1/42) et 9,7 % (3/31) des patients à respectivement 1, 15 et 29 jours. Les pourcentages correspondant dans le groupe ranibizumab 0,1 mg ont été de 4,5 % (2/44), 5,3 % (2/38) et 8,3 % (2/24) des patients.

6.1.3 Phase de suivi de l'étude RAINBOW : première analyse intermédiaire

| | Extension de l'étude RAINBOW |
|---|---|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : CRFB002H2301E1 |
| Objectifs de l'étude d'extension | Evaluer l'efficacité et la tolérance de ranibizumab 0,2 mg et du ranibizumab 0,1 mg par rapport au laser, jusqu'à l'âge de 5 ans des enfants inclus dans l'étude RAINBOW. |
| Type d'étude | Etude d'extension, multicentrique, ouverte, comparative. |
| Date de la première analyse intermédiaire IA1 présentée dans ce dossier | La première analyse intermédiaire de l'étude d'extension a été réalisée suite à la dernière visite du dernier patient inclus dans l'étude RAINBOW (14/12/2017). Le « cut-off » pour cette première analyse intermédiaire était le 31 décembre 2017. Les résultats clés de cette première analyse intermédiaire de l'étude d'extension sont présentés dans ce dossier. |
| Patients inclus | L'ensemble des patients ayant terminé l'étude RAINBOW (24 semaines) ont eu la possibilité de participer à l'extension de l'étude. |
| Schéma de l'étude | <p>Figure 3 : Schéma de l'extension de l'étude RAINBOW</p> <p><u>Retraitement / Changement de traitement</u> L'extension de l'étude permettait le traitement par ranibizumab jusqu'à la visite de la semaine 40. Le traitement par ranibizumab était autorisé chez les patients nécessitant un retraitement et dont le dernier traitement reçu avant l'inclusion dans l'étude d'extension était du ranibizumab ainsi que chez les patients du groupe laser nécessitant d'être traités (switch). Les patients ayant nécessité un switch durant l'extension de l'étude recevaient du ranibizumab 0,2 mg. Un maximum de 3 injections de ranibizumab dans chaque œil était autorisé durant la totalité des 2 études (étude RAINBOW et son extension). Après la visite de la 40^{ème} semaine, les patients étaient suivis sans traitement.</p> |
| Critère de jugement principal | Evaluer la fonction visuelle des patients en déterminant l'acuité visuelle de l'œil qui voit le mieux au cinquième anniversaire du patient. |
| Critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tolérance en analysant le type, la fréquence et la sévérité des événements indésirables (EI) oculaires et non oculaires, ▪ Absence de RDP active 40 semaines et 52 semaines après la visite initiale de l'étude principale, ▪ Absence d'anomalies structurelles de l'œil au plus tard 40 semaines après la visite initiale de l'étude principale, à l'âge corrigé de 2 ans et au cinquième anniversaire du patient, ▪ Récidive de la RDP jusqu'à 40 semaines et 52 semaines après la visite initiale de l'étude principale, ▪ Nombre d'injections de ranibizumab reçues dans le cadre du traitement par les patients atteints de RDP jusqu'à 40 semaines après la visite initiale de l'étude principale |
| Objectifs de la première analyse intermédiaire | Pourcentage de patients sans anomalies structurelles oculaires soit une absence de tous les critères suivants dans les deux yeux au moment la visite de la 40 ^{ème} semaine ou avant (soit 40 semaines après le premier traitement dans le cadre de l'étude RAINBOW) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ une membrane rétrocrystallinienne empêchant la vue du pôle postérieur, ▪ des tractions temporales importantes des vaisseaux entraînant des anomalies structurelles/ectopie maculaire, ▪ des plis rétinien postérieurs impliquant la macula, ▪ un décollement rétinien impliquant la macula. |

Les objectifs supplémentaires de la première analyse intermédiaire sont l'évaluation de :

- l'absence de RDP active dans les 2 yeux à la semaine 40, celle-ci étant définie par les critères suivants :
 - dilatation des vaisseaux dans au moins 2 quadrants (quelques tortuosités persistantes sont autorisées)
 - extension des vaisseaux extra-rétiniens depuis la rétine vers le vitrée et jugé être un signe d'une RDP active
- la survenue d'une récurrence de RDP à la semaine 40 ou avant
- le nombre d'injections de ranibizumab
- la tolérance en analysant le type, la fréquence et la sévérité des événements indésirables oculaires ou non oculaires.

Résultats :

Effectifs des patients à l'inclusion

Au moment du gel de la base de données, 144 (sur 225 patients initialement inclus dans la 1^{ère} phase de l'étude) ont été inclus dans l'étude d'extension. Parmi eux, 143 patients ont réalisé la visite de la 40^{ème} semaine et 1 patient a quitté l'étude avant la visite de la 40^{ème} semaine.

La répartition des patients dans les groupes était la suivante :

- Ranibizumab 0,2 mg : n = 50
- Ranibizumab 0,1 mg : n = 51
- Laser ± ranibizumab 0,2 mg : n = 43

Exposition au ranibizumab

Dans le groupe ranibizumab 0,2 mg, le nombre moyen d'injections par patient et par œil au cours des 40 semaines a été de 2,3 injections.

Dans le groupe laser, 8 patients ont reçu des injections de ranibizumab 0,2 mg. Ils ont reçu en moyenne 2,4 injections par patient au cours des 40 semaines.

Quel que soit le groupe de traitement, la majorité des patients traités par ranibizumab a reçu 2 injections de ranibizumab (41/50 patients du groupe ranibizumab 0,2 mg et 5/8 patients du groupe laser).

Au cours de la phase de suivi de l'étude, un seul patient a reçu un retraitement par ranibizumab 0,1 mg (1 injection).

Absence d'anomalie structurale oculaire

Le pourcentage de patients n'ayant pas eu d'anomalies structurales oculaires avant ou lors de la visite de la semaine 40 a été de 98,0 % (49/50) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 88,4 % (38/43) dans le groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg.

Des tractions temporales importantes des vaisseaux entraînant des anomalies structurales/ectopie maculaire ont été rapportées chez 1 patient du groupe ranibizumab 0,2 mg et chez 4 patients du groupe laser.

Des plis rétiniens postérieurs ont été observés chez 1 patient du groupe ranibizumab 0,2 mg et chez 1 patient dans le groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg.

Un décollement rétinien impliquant la macula a été rapporté chez 1 patient du groupe ranibizumab 0,1 mg et chez 1 patient du groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg.

Aucun patient n'a développé de membrane rétrocrystallinienne empêchant la vue du pôle postérieur.

Absence de RDP

Aucun patient n'avait de RDP active lors de la visite de la 40^{ème} semaine.

Récurrence de RDP

La récurrence de la RDP, définie par la nécessité de recourir à une autre prise en charge au cours des 40 premières semaines suivant l'inclusion du patient dans l'étude, a été rapportée chez 13/50 (26,0 %) patients du groupe ranibizumab 0,2 mg et 8/43 (18,6 %) patients du groupe laser.

06.2 Qualité de vie

La qualité de vie n'a pas été évaluée dans l'étude RAINBOW.

06.3 Tolérance

6.3.1 Données issues de l'étude RAINBOW

6.3.1.1 Phase initiale de l'étude RAINBOW

► Exposition au traitement

La durée moyenne de la phase de suivi de la tolérance a été similaire dans les groupes de traitement (162,0 jours pour le ranibizumab 0,2 mg, 162,7 jours pour ranibizumab 0,1 mg et 161,7 jours pour le laser). Plus de 75 % des patients de chaque groupe ont eu une phase de suivi de la tolérance de ≥ 24 semaines (76,7 % pour ranibizumab 0,2 mg, 76,3 % pour ranibizumab 0,1 mg, 81,2% pour le laser).

✓ Posologie

Les patients des groupes ranibizumab recevaient soit 0,2 mg, soit 0,1 mg de ranibizumab à une concentration de 10 mg/mL. Aucun ajustement de dose n'était autorisé.

Un patient du groupe ranibizumab 0,1 mg a reçu une dose de 1,0 mg à l'instauration du traitement. Ce patient était inclus dans le groupe ranibizumab 0,1 mg pour toutes les analyses statistiques.

Un patient a été randomisé dans le groupe ranibizumab 0,1 mg a reçu 0,1 mg de ranibizumab à l'inclusion et 0,2 mg lors du premier retraitement.

✓ Injections de ranibizumab

Dans les groupes ranibizumab, environ $\frac{3}{4}$ des patients (78,1 % dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et 77,6 % dans le groupe ranibizumab 0,1 mg) ont reçu uniquement la dose initiale alors qu'un peu moins d'un quart des patients ont nécessité d'autres injections. Le nombre moyen d'injections par patients a été de 2,4 injections dans le groupe ranibizumab 0,2 mg. Dans le groupe laser, 13 patients ont reçu du ranibizumab avec en moyenne 2,2 injections par patient.

✓ Traitements par laser

Dans le groupe laser, la majorité des patients (82,6 %) a reçu uniquement le traitement laser initial. Un traitement supplémentaire par laser était réalisé chez 15,9 % des patients et 2 traitements supplémentaires chez 1,4 % des patients.

Dans les groupes ranibizumab, 15,1 % des patients du groupe ranibizumab 0,2 mg et 11,8 % des patients du groupe ranibizumab 0,1 mg ont changé pour un traitement par laser et ont reçu un seul traitement laser. De plus, un patient (1,3 %) du groupe ranibizumab 0,1 mg a reçu un deuxième traitement laser.

► **Événements indésirables oculaires**

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) oculaire a été de 3,1 % (n = 22) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 33,3 % dans le groupe laser (voir Tableau 3).

Les EI les plus fréquents avec le ranibizumab 0,2 mg ont été :

- une hémorragie conjonctivale : 8,2 (n = 6) versus 2,9 % (n = 2) dans le groupe laser
- une hémorragie rétinienne : 8,2 (n = 6) versus 10,1 % (n = 7).

Tableau 3 : Résumé des EI oculaires les plus fréquents (chez au moins 2 % des patients dans l'un des bras)

| EI oculaires (≥ 2 %) | Ranibizumab 0,2 mg N=73 n (%) | Ranibizumab 0,1 mg N=76 n (%) | Laser N=69 n (%) | Total N=218 n (%) |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Nombre de patients ayant un EI oculaire | 22 (30,1) | 31 (40,8) | 23 (33,3) | 76 (34,9) |
| Hémorragie conjonctivale | 6 (8,2) | 6 (7,9) | 2 (2,9) | 14 (6,4) |
| Hémorragie rétinienne | 6 (8,2) | 10 (13,2) | 7 (10,1) | 23 (10,6) |
| RDP | 2 (2,7) | 2 (2,6) | 4 (5,8) | 8 (3,7) |
| Conjonctivite | 1 (1,4) | 6 (7,9) | 3 (4,3) | 10 (4,6) |
| Hyperhémie conjonctivale | 0 | 0 | 2 (2,9) | 2 (0,9) |
| Opacité cornéenne | 0 | 0 | 2 (2,9) | 2 (0,9) |
| Hémorragie oculaire | 0 | 2 (2,6) | 1 (1,4) | 3 (1,4) |
| Hémorragie vitréenne | 0 | 4 (5,3) | 0 | 4 (1,8) |

► Événements indésirables non oculaires

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI non oculaire a été de 84,9 % (n = 62) avec le ranibizumab 0,2 mg et de 76,8 % (n = 53) avec le laser.

Les EI les plus fréquemment observés avec le ranibizumab 0,2 mg ont été :

- une fièvre : 12,3 % versus 5,8 % avec le laser
- un érythème fessier (11,0 %) versus 5,8 %
- une rhinopharyngite 9,6 %) versus 5,8 %
- une infection des voies respiratoires hautes : 8,2 % versus 1,4 %
- une anémie : 6,8 % versus 7,2 %
- un reflux gastro-oesophagien : 6,8 % versus 7,2 %
- une pneumonie : 6,8 % versus 11,6 %.

Parmi les atteintes de l'oreille et du labyrinthe, des troubles auditifs ont été rapportés avec une fréquence cumulative supérieure dans le groupe ranibizumab 0,2 mg (5 patients (6,8 %)) comparé au laser (1 patient (1,4 %)). Dans tous les cas, ces troubles auditifs étaient temporaires ou en phase de guérison. L'investigateur n'a suspecté aucun lien entre ces cas et le traitement par ranibizumab.

► Événements indésirables liés au traitement

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI oculaire jugé lié au traitement a été de 15,1 % (n = 11) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 8,7 % (n = 6) dans le groupe laser.

L'EI jugé lié au traitement le plus fréquent dans le groupe ranibizumab 0,2 mg a été une hémorragie conjonctivale : 8,2 % (n = 6) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg versus 2,9 % (n = 2) dans le groupe laser.

Les autres EI jugés liés au traitement ont été rapportés avec une fréquence inférieure à 3 % et selon des proportions de patients comparables entre les groupes de traitement.

Des EI jugés liés au traitement ont été rapportés dans chacun des groupes chez 3 patients ayant changé de traitement (27,3 % pour le groupe ranibizumab 0,2 mg, 23,1 % dans le groupe ranibizumab 0,1 mg et 16,7 % dans le groupe laser).

Des EI jugés liés au traitement ont été rapportés 8 patients (12,9 %) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et 3 patients (5,9 %) dans le groupe laser.

Le seul événement indésirable non oculaire jugé lié au traitement a été une insuffisance respiratoire observée dans le groupe ranibizumab 0,1 mg. Cet événement était un événement indésirable sévère à l'issue fatale suspecté par l'investigateur d'être lié au traitement.

► Événements indésirables graves (EIG)

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EIG oculaire a été de 5,5 % (n = 4) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 5,8 % (n = 4) dans le groupe laser.

Aucun EIG n'a été observé chez plus de 3 patients (3 cas de RDP dans le groupe laser).

Les EIG oculaires observés dans le groupe ranibizumab 0,2 mg ont été une RDP (n = 2), une cataracte (n = 1) et un nystagmus (n = 1).

Par ailleurs, dans le groupe ranibizumab 0,1 mg, il a été rapporté un cas d'endophtalmie, un cas d'exophtalmie, un cas de troubles visuels et un cas d'infection orbitaire.

Dans le groupe laser, l'autre EIG oculaire a été une conjonctivite.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EIG non oculaire a été de 32,9 % (n = 24) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg, 31,9 % (n = 22) dans le groupe laser.

Les EIG non oculaires les plus fréquents dans le groupe ranibizumab ont été :

- une pneumonie : 5,5 % (n = 4) versus 2,9 % (n = 2) dans le groupe laser
- un œdème cérébral : 2,7 % (n = 2) versus 0 %
- une bronchiolite : 2,7 % (n = 2) versus 0 %
- une dysplasie broncho-pulmonaire : 2,7 % (n = 2) versus 2,9 % (n = 2)
- une hernie inguinale incarcérée : 2,7 % (n = 2) versus 0 %
- une hernie inguinale : 1,4 % (n = 1) versus 0 %.

Les autres EIG non oculaires dans le groupe laser ont été une apnée n = 2), des lésions cérébrales périnatales (n = 2), une insuffisance respiratoire (n = 1), un sepsis (n = 2) et un vomissement (n = 2).

► Décès

La proportion de patients décédés a été similaire entre les groupes de traitement.

Les causes principales de décès ont été des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux [2 patients (2,7 %) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg, 1 patient (1,3 %) dans le groupe ranibizumab 0,1 mg et 2 patients (2,9 %) dans le groupe laser] et des infections [2 patients (2,7 %) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg, 1 patient (1,3 %) dans le groupe ranibizumab 0,1 mg et 0 patient (0 %) dans le groupe laser].

Seule la dépression respiratoire d'un patient (1,3 %) du groupe ranibizumab 0,1 mg a été jugée liée au traitement. Les autres décès n'ont pas été jugés liés au traitement.

6.3.1.2 Phase de suivi de l'étude RAINBOW

► Événements indésirables oculaires

Après 40 semaines, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI oculaire a été 12,0 % (6/50) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et 9,3 % (4/43) dans le groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- un strabisme (2 patients du groupe ranibizumab 0,2 mg et 1 patient du groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg)
- la conjonctivite (1 patient de chaque groupe).
- La RDP (aucun patient dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et 1 patient du groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg).

► Événements indésirables non oculaires

Après 40 semaines, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI non oculaire a été de 58,0 % (29/50) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 72,1 % (31/43) dans le groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg.

Les EI non oculaires les plus souvent rapportés ont été respectivement dans les groupes ranibizumab 0,2 mg et laser ± ranibizumab 0,2 mg :

- les infections (46,0 % versus 39,5 %) parmi lesquelles la rhinopharyngite était l'infection la plus fréquente : 12,0 % (6/50) versus 11,6 % (5/43),
- les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (20,0 % versus 25,6 %) parmi lesquels la toux était le trouble le plus fréquent : 4,0 % (2/50) versus 7,0 % (3/43),
- un reflux gastro-œsophagien : 4,0 % (2/50) versus 7,0 % (3/43),
- une dysplasie broncho-pulmonaire : 2,0 % (1/50) versus 9,3 % (4/43)

La majorité des EI a été rapportée chez un seul patient ou très peu de patients.

► Événements indésirables graves (EIG)

Au cours de l'extension de l'étude RAINBOW, une RDP a été observée chez 1 patient (2,0 %) du groupe ranibizumab 0,1 mg et chez 1 patient (2,3 %) du groupe laser et un décollement de la rétine sévère ainsi qu'un nystagmus a été observé chez 1 patient du groupe ranibizumab 0,1 mg. Aucun EI sévère n'a été rapporté dans le groupe ranibizumab 0,2 mg.

La fréquence des EIG non oculaires a été similaire dans les groupes de traitement (11 patients dans chaque groupe, soit respectivement 22,0 % et 25,6 % dans les groupes ranibizumab 0,2 mg, et laser ± ranibizumab 0,2 mg).

Les EIG non oculaires les plus fréquents ont été des bronchites (1 patient dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et 3 patients dans le groupe laser) et des pneumonies (1 dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et 2 patients dans le groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg). La majorité des autres EIG sévères non oculaires n'a été rapportée que chez 1 ou 2 patients.

6.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Dans la dernière version du Plan de Gestion des Risque européen soumis pour LUCENTIS (ranibizumab, version 18.2 du 04 Septembre 2019), les risques importants identifiés, potentiels et les informations manquantes, toutes indications confondues sont les suivants :

| | |
|--------------------------------------|--|
| Risques importants identifiés | Endophtalmie Inflammation intraoculaire Décollement de la rétine et déchirure de la rétine Augmentation de la pression intraoculaire |
| Risques importants potentiels | Retard du développement neurologique (RDP) |
| Informations manquantes | Effet potentiel sur la rétinopathie diabétique de l'arrêt de l'injection périodique d'anti-VEGF (OMD) Association du ranibizumab et de VISUDYNE (PDT-vertéporfine) (MF) Effets à long terme sur la progression des néovascularisations choroïdiennes (autres que les néovascularisations liées à la DMLA) (MF) Tolérance à long termes du ranibizumab dans la RDP |

RDP : rétinopathie du prématuré ; OMD : œdème maculaire diabétique ; MF : myopie forte

6.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données du dernier PSUR couvrant la période du 06/10/2015 au 05/10/2016 (PSUR 13). Selon ces données, aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.

6.3.4 Données issues du RCP

Le RCP mentionne spécifiquement pour la pédiatrie :

« Les effets indésirables oculaires rapportés chez plus d'un patient traité avec ranibizumab 0,2 mg ont été les suivants : hémorragie rétinienne et conjonctivale. Les effets indésirables non oculaires rapportés chez plus d'un patient traité par ranibizumab 0,2 mg ont été les suivants : rhinopharyngite, anémie, toux, infection des voies urinaires et réactions allergiques. Les effets indésirables établis pour les indications chez l'adulte sont considérés comme applicables chez les prématurés atteints de RDP, bien que tous n'aient pas été observés dans l'essai RAINBOW. Le profil de sécurité à long terme chez les prématurés n'a pas été établi. »

« Les mises en garde et précautions d'emploi chez les adultes s'appliquent également aux prématurés atteints de RDP. »

06.4 Résumé & discussion

► Efficacité

L'évaluation de l'efficacité du ranibizumab en injection intravitréenne dans l'extension d'indication à la rétinopathie du prématuré (RDP) repose sur une étude clinique d'efficacité de phase III, randomisée, ouverte, multicentrique (87 centres dont 1 centre français ayant recruté 3 patients), ayant comparé le ranibizumab aux doses de 0,2 mg et 0,1 mg (dose non retenue par l'AMM) à la photocoagulation au laser. Cette étude a inclus 225 enfants prématurés (dont 74 dans le groupe ranibizumab 0,2 mg, 77 dans le groupe ranibizumab 0,1 mg et 74 dans le groupe laser), d'un poids de naissance < 1500 g ayant une RDP bilatérale répondant à l'un des critères suivants dans chaque œil :

- Zone I, stade 1+,2+,3, 3+ ou,
- Zone II, stade 3+ ou,
- Forme agressive postérieure (AP-RDP).

Les patients ont été traités à J1 puis en cas d'aggravation, les patients des groupes ranibizumab pouvaient être retraités après au moins 28 jours avec un maximum de 2 injections supplémentaires sur la période de l'étude (24 semaines). Dans le groupe laser, les patients, pouvaient recevoir un 2^{ème} traitement à J2, J4 ou J8 au maximum. Dans tous les groupes, le traitement à l'étude pouvait être changé en cas de réponse insuffisante.

Pour le critère de jugement principal, le ranibizumab 0,2 mg était comparé au laser en termes de succès défini par l'absence de RDP active et d'évolution structurelle défavorable dans les 2 yeux, 24 semaines après le début du traitement.

Après 24 semaines, le pourcentage de succès a été de 80,0 % (n = 56/70) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 66,2 % (n = 45/68) dans le groupe laser (OR = 2,19 ; IC_{95%} = [0,9932 ; 4,8235], p unilatéral = 0,0254). La valeur p unilatérale obtenue étant supérieure à la valeur seuil de 0,025, il n'a pu être conclu à une différence statistiquement significative entre les groupes.

Dans la mesure où aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur le critère de jugement principal, il ne pouvait être procédé à l'analyse des autres critères de jugement hiérarchisés.

Des résultats exploratoires montrent qu'à la semaine 24, aucun patient n'a eu de progression de vaisseaux extra-rétiniens dans le vitré et les RDP actives ont été observées uniquement chez 3 patients du groupe ranibizumab 0,1 mg. Parmi les anomalies structurelles potentielles, aucun cas de membrane rétrocrystallinienne empêchant la vue du pôle postérieur n'a été observée dans aucun des groupes. Des tractions temporales importantes des vaisseaux entraînant des anomalies structurelles/ectopie maculaire ont été observées chez 1 patient du groupe ranibizumab 0,2 mg et 4 patients du groupe laser. Des plis rétiniens postérieurs impliquant la macula ont été rapportés chez un patient du groupe ranibizumab 0,2 mg et 2 patients du groupe laser. Un décollement rétinien impliquant la macula a été rapporté chez aucun patient du groupe 0,2 mg et 3 patients du groupe laser. Une récurrence de RDP nécessitant un retraitement ou un changement de traitement a été observée chez 23 patients (31,1 %) du groupe ranibizumab 0,2 mg et chez 14 patients (18,9 %) du groupe laser.

Le nombre moyen d'injections de ranibizumab a été de 2,6 par patient et par œil dans le groupe ranibizumab 0,2 mg (78,1 % n'ont eu qu'une seule injection).

Des concentrations sériques de ranibizumab ont été observées pendant 24 h après l'injection intravitréenne. Dans tous les groupes, une diminution de VEGF sérique a été observée entre J1 et J15 avec un retour à la normale à J29. Les concentrations de VEGF ont été comprises entre 10,8 pg/ml et 153 pg/ml dans le groupe ranibizumab 0,2 mg versus 23,6 pg/ml et 1020 pg/ml dans le groupe laser.

A l'issue de l'étude, 144 patients ont été inclus dans la phase de suivi de 5 ans dont les résultats intermédiaires à la semaine 40 ont été fournis. Les patients pouvaient être retraités jusqu'à ce terme par ranibizumab 0,2 mg. Dans le groupe ranibizumab 0,2 mg (n = 50) le nombre moyen d'injections par patient et par œil a été de 2,3 et aucun patient n'avait de RDP active à la semaine 40. La récurrence de la RDP, définie par la nécessité de recourir à une autre prise en charge au cours des 40 premières semaines suivant l'inclusion du patient dans l'étude, a été rapportée chez 13/50

(26,0 %) patients du groupe ranibizumab 0,2 mg et 8/43 (18,6 %) patients du groupe laser ± ranibizumab après la semaine 24.

► Tolérance

Dans cette étude, les événements indésirables oculaires les plus fréquemment observés avec le ranibizumab 0,2 mg ont été une hémorragie rétinienne et conjonctivale et les événements indésirables non oculaires rapportés chez plus d'un patient traité par ranibizumab 0,2 mg ont été les suivants une rhinopharyngite, une anémie, une toux, une infection des voies urinaires et des réactions allergiques. Toutefois, l'ensemble des effets indésirables observés chez l'adulte peuvent survenir chez le prématuré notamment les effets indésirables graves oculaires tels qu'une endophtalmie, une déchirure ou un décollement de la rétine. Des données de tolérance à plus long terme sont nécessaires, notamment pour évaluer les effets du ranibizumab sur le développement neurologique. Seul un décès a été considéré comme lié au traitement, il s'agissait d'une dépression respiratoire dans le groupe ranibizumab 0,1 mg.

► Discussion

Dans cette étude, le ranibizumab 0,2 mg a permis d'obtenir un succès du traitement (absence de RDP active et d'évolution structurelle défavorable dans les 2 yeux) après 24 semaines de suivi, chez une grande majorité de patients (80,0 %), toutefois, malgré un OR = 2,19 comparativement au laser (pourcentage de succès de 66,2 %), la significativité statistique n'a pas été atteinte.

Il convient de noter que les nombreux biais méthodologiques de cette étude ne permettent pas de tirer de conclusions fiables sur l'efficacité du ranibizumab en comparaison au laser.

En effet, le calcul de l'effectif de l'étude n'est pas optimal car il est basé sur des hypothèses de réponse au traitement en termes de récurrence et non de succès du traitement, critère de jugement principal composite défini par une absence de RDP active et d'évolution structurelle défavorable dans les 2 yeux.

Du fait de modalités de traitement très différentes, il n'était pas possible de réaliser cette étude en double aveugle et la lecture en aveugle des fonds d'œil n'était pas réalisable dans la mesure où les impacts du laser sur la rétine restent visibles.

Les possibilités de retraitement étaient différentes dans les deux groupes et en défaveur du groupe laser dans lequel aucun retraitement ne pouvait être envisagé après J8 alors que deux retraitements à 28 jours d'intervalle étaient possibles dans le groupe ranibizumab.

Par ailleurs, deux techniques différentes ont été utilisées pour l'examen du fond d'œil, soit un examen réalisé à l'aide d'une caméra numérique, méthode fiable et vérifiable, soit un examen ophtalmoscopique, plus subjectif et non vérifiable, lorsque le centre ne disposait pas de la caméra numérique. Bien qu'une partie des patients ait été diagnostiquée et évaluée avec les deux méthodes, en l'absence de données précises sur les résultats relatifs à ces deux techniques, la Commission considère qu'un biais de sélection et d'évaluation ne peut être exclu.

Il existe des incertitudes concernant la dose optimale efficace et bien tolérée chez le prématuré, dans la mesure où la dose retenue représente 40 % de la dose adulte sans corrélation avec le rapport entre le prématuré et l'adulte pour le volume de distribution oculaire (volume du vitré/taille du globe).

L'efficacité du ranibizumab a été évaluée à court terme et sur un critère de jugement non clinique (examen du fond d'œil). La Commission regrette l'absence de données sur des critères de jugement cliniques plus pertinents pour l'évaluation d'un médicament dans la RDP, tels que l'évolution de l'acuité visuelle et de la vision fonctionnelle après 5 ans de suivi, ainsi que les taux de malvoyance et de cécité à 5 ans. De plus, la RDP et le traitement lui-même pouvant affecter fortement la vision à long terme, l'évaluation de la qualité de vie chez l'enfant serait également un critère de jugement pertinent.

Le caractère multicentrique de cette étude avec l'inclusion de 87 centres couvrant 27 pays ne permettait pas d'assurer la transposabilité des résultats compte tenu de la variabilité des modalités de prise en charge des prématurés et de l'âge gestationnel de la mise sous traitement en fonction des pays et du fait que seuls 3 patients français ont été inclus dans l'étude.

Concernant la tolérance, les événements indésirables ont été généralement limités mais des événements indésirables graves oculaires ont été observés avec la dose de ranibizumab 0,1 mg (une endophtalmie, un décollement de la rétine sévère et un nystagmus). L'ensemble des événements indésirables observés chez l'adulte peuvent aussi survenir chez le prématuré.

Des récurrences tardives ont été rapportées dans la littérature avec le ranibizumab¹⁵ après 24 mois. La Commission constate que des récurrences tardives ont été aussi observées avec un autre anti-VEGF, le bévacizumab^{16,17,18,19,20} (utilisé hors AMM dans la RDP) jusqu'à 3 ans après le traitement. Par ailleurs, dans l'étude RAINBOW les patients du groupe ranibizumab 0,2 mg pouvaient recevoir jusqu'à 3 injections par patient et par œil. Il serait donc nécessaire de disposer de données à long terme permettant d'évaluer le risque de récurrences tardives, notamment en cas d'injections multiples. Les prématurés sont plus à risque d'un passage systémique du ranibizumab en raison d'une plus grande perméabilité hémato-oculaire. De fait, un passage systémique du ranibizumab a été observé pendant 24 h après l'injection ainsi qu'une diminution du VEGF sérique jusqu'à J15 avec un retour à la normale à J29 faisant craindre une activité anti-VEGF systémique prolongée, d'autant plus que les injections sont répétées. Il convient de noter que la demi-vie du ranibizumab chez le prématuré est plus longue que chez l'adulte (9 jours contre 2 heures chez l'adulte). Des données de tolérance à long terme sont donc également nécessaires pour évaluer les risques sur le développement de l'enfant, notamment au niveau neurologique.

Le ranibizumab pourrait avoir un impact positif dans la prise en charge de la RDP d'une part, en termes de tolérance et de qualité de vie, en évitant la destruction irréversible de la rétine, les complications oculaires liées au traitement par laser (myopie forte, réduction du champ visuel) et les risques de l'anesthésie générale nécessaire à ce traitement, et d'autre part, en termes d'organisation des soins du fait de modalités d'administration simples sans anesthésie générale et de la possibilité d'un traitement au lit du malade dans le cas des prématurés intransportables ou d'un traitement chez les patients ne pouvant être traités par laser en cas d'hémorragie intravitréenne. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas d'en faire la démonstration. Ces intérêts potentiels doivent être mis en balance avec les risques liés à l'injection intravitréenne et à la difficulté de la réaliser chez les prématurés, ce qui nécessite l'administration par un pédiatre ophtalmologue formé à ce type d'injection.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, des limites en termes de transposabilité des résultats aux patients français, des incertitudes sur les impacts du traitement à long terme que ce soit en termes d'efficacité, de qualité de vie ou de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de LUCENTIS (ranibizumab) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

En conséquence, dans l'état actuel des connaissances, LUCENTIS (ranibizumab) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert et l'impact potentiel sur l'organisation des soins n'est pas démontré.

06.5 Programme d'études

A l'issue de la procédure relative à l'ajout de l'indication objet de cette demande, il a été demandé au titulaire d'AMM de mettre en place une étude d'efficacité post-autorisation (PAES), l'étude CRFB002H2301E1, afin de vérifier l'impact du traitement sur l'évolution clinique ou la progression de la maladie et pour confirmer les précédentes hypothèses d'efficacité.

¹⁵ Ji MH, Moshfeghi DM, Callaway NF et al. Retinopathy of Prematurity Reactivated 28 Months after Injection of Ranibizumab. <https://doi.org/10.1016/J.ORET.2019.06.017>

¹⁶ Hu J, Blair MP, Shapiro MJ et al. Reactivation of Retinopathy of Prematurity After Bevacizumab Injection. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:1000-1006.

¹⁷ Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ et al. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity following intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology* 2016;123:1845–1855

¹⁸ Snyder LL, Garcia-Gonzalez JM, Shapiro MJ et al. Very Late Reactivation of Retinopathy of Prematurity After Monotherapy With Intravitreal Bevacizumab *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 2016;47: 280-283

¹⁹ Hajrasouliha AR, Garcia-Gonzales JM, Shapiro MJ et al. Reactivation of Retinopathy of Prematurity Three Years After Treatment With Bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 201;48:255-259

²⁰ Natarajan G, Shankaran S, Nolen TL et al. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants With Retinopathy of Prematurity by Treatment. *Pediatrics* 2019;144:e20183537

Le titulaire de l'AMM devra transmettre et soumettre les résultats de l'étude en cours multicentrique, en ouvert et prospective.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement est de stopper la prolifération anormale des vaisseaux afin de prévenir le décollement rétinien et ses conséquences anatomiques et fonctionnelles.

La décision de traiter ou non un patient est prise selon les deux critères qui définissent l'évolution et l'atteinte de la RDP :

- le stade : plus le stade est précoce, plus le taux de régression spontanée est élevé⁹;
- la zone de la RDP : zones atteintes par les vaisseaux anormaux, la zone 3 étant la plus périphérique.

Doivent être traités les prématurés présentant une RDP⁴ :

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

Dans la majorité des cas, seule une surveillance très régulière est préconisée. En revanche, si un traitement est nécessaire, il est impératif qu'il soit administré dans les 72 heures afin de minimiser les risques de décollement de la rétine^{21,22}.

Le traitement de référence est l'ablation de la rétine avasculaire par photocoagulation au laser.

Il est utilisé pour traiter les RDP de stade 1+, 2+, 3 et 3+ atteignant la zone 1, stade 3+ atteignant la zone 2 et les formes agressives postérieures. Il s'agit d'un traitement destructif, pratiqué sous anesthésie générale, qui brûle la rétine de manière irréversible, rendant la zone traitée aveugle.

Du fait d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de la RDP impliquant le VEGF dans le développement de la RDP, les anti-VEGF ont été proposés dans cette indication, Toutefois, leur utilisation est controversée (voir le chapitre Besoin médical) et n'est pas validée à ce jour. En France, le bevacizumab (AVASTIN) est utilisé par certains ophtalmologues, cependant, il n'a pas d'AMM dans cette indication, sa formulation n'est pas adaptée pour une utilisation en ophtalmologie et aucune validation de dose adaptée au prématuré n'a été faite. Dans la pratique, AVASTIN (bevacizumab) est utilisé seul ou en association avec la photocoagulation au laser.

Le traitement ablatif de la rétine par cryothérapie n'est pas recommandé mais il est exceptionnellement utilisé si aucune alternative thérapeutique n'est disponible²³.

²¹ Société Française d'Ophtalmologie. Rapport 2018. Partie II chapitre 8 – Rétine et vitré. 2018.

²² Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity; Section on Ophthalmology Pediatrics Sep 2001, 108 (3) 809-811; DOI: 10.1542/peds.108.3.809

²³ Beby F, Burillon C et al. Retinopathy of prematurity. Results of fundus examination performed in 94 preterm infants. J Fr Ophtalmol 2004;27/337-44.

Place de LUCENTIS dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- de l'absence de démonstration de la supériorité du ranibizumab par rapport au laser en termes de succès (absence de RDP active et d'évolution structurelle défavorable dans les 2 yeux) après 24 semaines de suivi ;
- des nombreuses limites méthodologiques de l'étude RAINBOW :
 - étude ouverte,
 - variabilité de la prise en charge des prématurés dans les divers pays ayant participé à l'étude,
 - utilisation de deux techniques différentes de visualisation du fond d'œil pour le diagnostic de la RDP et l'évaluation du critère de jugement principal, soit par ophtalmoscopie indirecte, subjective et non vérifiable, soit par caméra numérique qui seule, permet une relecture des images du fond d'œil en aveugle,
 - calcul de l'effectif de l'étude basé sur des hypothèses portant sur un autre critère (pourcentage de récurrences) que le critère de jugement principal ;
- de l'absence de données sur le pronostic visuel à long terme (5 ans), critère clinique plus pertinent, et la qualité de vie à long terme ;
- de l'absence de données sur les récurrences tardives, responsables de décollements de la rétine,
- des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment les dommages structurels affectant la rétine et les effets sur le développement de l'enfant (en particulier le développement neurologique et psychomoteur) lié au passage systémique du ranibizumab, facilité chez le prématuré par une plus grande perméabilité de la barrière hémato-oculaire,

LUCENTIS (ranibizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement de la RDP.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

08.1 Service Médical Rendu

► La rétinopathie du prématuré (RDP) est une anomalie du développement de la vascularisation rétinienne chez le nouveau-né prématuré. Dans la majorité des cas, la RDP régresse spontanément, cependant, elle peut évoluer vers des formes cicatricielles responsables d'une altération irréversible de la vision voire une cécité.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► En l'absence de démonstration probante de son efficacité comparativement au laser et compte tenu des incertitudes sur le pronostic visuel à long terme et sur sa tolérance à long terme (notamment sur le développement neurologique et psychomoteur), le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être établi.

► LUCENTIS (ranibizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement de la RDP (voir le chapitre « Place dans la stratégie thérapeutique »).

► Il existe une alternative non médicamenteuse (photocoagulation au laser).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie pouvant, dans les formes les plus sévères, altérer la fonction visuelle de façon irréversible voire de conduire à la cécité,
- de la rareté de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié (supériorité non démontrée par rapport au laser en termes de pourcentage de succès à 24 semaines, des nombreuses limites méthodologiques de l'étude RAINBOW, des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme,
- de l'impact non établi sur la qualité de vie faute de données,
- et de l'impact non établi sur l'organisation des soins,

LUCENTIS (ranibizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable est insuffisant dans l'extension d'indication au traitement de la rétinopathie du prématuré pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension indication au traitement de la rétinopathie du prématuré.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

08.3 Population cible

Sans objet.

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Sans objet.

010 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|---|--|
| Calendrier d'évaluation | Date d'examen : 8 janvier 2020 Date d'adoption : 22 janvier 2020 Date d'audition du laboratoire : 18 mars 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 15 avril 2020 |
| Parties prenantes / expertise externe | Non |
| Présentations concernées | <u>LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable</u> 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille-filtre (CIP : 34009 300 078 3 9) |
| Demandeur | NOVARTIS PHARMA S.A.S. |
| Liste concernée | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | Date de l'AMM (procédure centralisée) : 22 janvier 2007 Modification de l'AMM : <ul style="list-style-type: none">- 19 décembre 2007 (modification du conditionnement)- 6 janvier 2011 (extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique)- 27 mai 2011 (extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine)- 4 juillet 2013 (extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte)- 4 septembre 2014 : harmonisation de la posologie entre les différentes indications- 14 novembre 2016 : extension d'indication dans les NVC secondaires à toute autre cause que la myopie forte ou la DMLA.- 3 septembre 2019 : extension d'indication dans la rétinopathie du prématuré (RDP) Plan de gestion des risques |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie Médicament d'exception |
| Classification ATC | S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01L Médicaments pour les troubles oculaires vasculaires S01LA Agents anti-néovascularisation oculaire S01LA04 ranibizumab |

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 septembre 2018

ranibizumab

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable

B/ 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille(s) et seringue(s) polypropylène (CIP : 34009 378 101 5 9)

B/ 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille (CIP : 34009 300 078 3 9)

B/ 1 flacon de 0,23 ml (CIP : 34009 276 054 8 2)

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 seringue préremplie de 0,165 ml (CIP : 34009 276 711 9 7)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

| | |
|------------------------|---|
| Code ATC | S01LA04 (médicaments pour les troubles oculaires vasculaires) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | <p>« LUCENTIS est indiqué chez les adultes dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). - Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). - Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). - Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte. - Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la dégénérescence maculaire liée à l'âge. » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM | Date de l'AMM (procédure centralisée) : 22 janvier 2007 Modification de l'AMM : <ul style="list-style-type: none">- 19 décembre 2007 (modification du conditionnement)- 6 janvier 2011 (extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique)- 27 mai 2011 (extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine)- 4 juillet 2013 (extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte)- 4 septembre 2014 : harmonisation de la posologie entre les différentes indications- 14 novembre 2016 : extension d'indication dans les NVC secondaires à toute autre cause que la myopie forte ou la DMLA. Plan de gestion des risques |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en Ophtalmologie Médicament d'exception |
| Classification ATC | S Organe sensoriel S01 Médicaments ophtalmologiques S01L Médicaments pour les troubles oculaires vasculaires S01LA Agents anti-néovascularisation oculaire S01LA04 ranibizumab |

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/06/2012.

L'extension d'indication dans le « **traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA** » a fait l'objet d'un avis récent daté du 21/02/2018. Dans cet avis, la Commission a considéré que dans cette extension d'indication, le service médical rendu par LUCENTIS était important et que ce médicament apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la maladie.

L'examen des nouvelles données porte uniquement sur les autres indications.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription de LUCENTIS du 21/11/2012, les conclusions de la Commission en termes de service médical rendu ont été les suivantes :

- **DMLA** : le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste important dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.

- **OMD** :

- Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffus ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisé.

- Il reste insuffisant dans les autres cas.

Dans son avis de réévaluation de LUCENTIS dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un **œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR (OM-OBVR et OM-OVCR)** du 21/01/2015, la Commission a considéré que le service médical rendu par LUCENTIS restait important.

Dans son avis du 04/12/2013 relatif à l'extension d'indication dans le traitement de la baisse visuelle due à une **NVC secondaire à une myopie forte (NVC-MF)**, la Commission avait conclu que le service médical rendu de LUCENTIS était important.

Le laboratoire sollicite le maintien des conclusions de la Commission suscitées.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« LUCENTIS est indiqué chez les adultes dans :

- Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).
- Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte.
- Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la dégénérescence maculaire liée à l'âge. »

03.2 Posologie

Pour rappel, la posologie de LUCENTIS a évolué depuis les premières études (schéma mensuel) à la première autorisation de mise sur le marché dans la DMLA (1 injection systématique mensuelle pendant 3 mois puis retraitement en fonction de l'activité visuelle, l'intervalle entre 2 doses ne devant pas être inférieure à 1 mois et avec des visites mensuelles) puis ensuite avec des schémas posologiques différents en fonction des indications (OMD : schéma mensuel ; occlusions veineuses rétiniennes : injections mensuelles jusqu'à stabilisation lors de 3 injections consécutives et retraitement en cas de nouvelle baisse visuelle ; myopie forte : une injection unique et retraitement si nouvelle activité de la maladie).

Le schéma posologique dans les différentes indications a été harmonisé le 4 septembre 2014 selon le texte ci-après permettant un schéma *Pro Re Nata* (PRN) en fonction du besoin ou un schéma « treat and extend » avec augmentation progressive de l'intervalle entre les retraitements jusqu'à l'apparition de nouveaux signes d'activité de la maladie :

« Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

Posologie

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement

de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. [...]

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, LUCENTIS devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluoréscéine.

Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. [...]

Le traitement de la baisse visuelle due à une NVC doit être déterminé de façon individualisée pour chaque patient en se basant sur l'activité de la maladie. Certains patients pourront ne nécessiter qu'une injection au cours des 12 premiers mois, d'autres pourront nécessiter un traitement plus fréquent, y compris des injections mensuelles. Dans les NVC secondaires à une myopie forte (MF), seulement une ou deux injections pourront être nécessaires pour de nombreux patients au cours de la première année (voir rubrique 5.1 du RCP). [...]

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 DMLA

Le laboratoire a fourni des nouvelles données :

- 3 études ayant comparé le schéma mensuel à d'autres schémas d'administration :
 - étude HARBOR¹ : étude de non-infériorité ayant comparé le ranibizumab 0,5 mg et 2,0 mg selon un schéma mensuel et un schéma PRN après 3 injections mensuelles consécutives, chez des patients atteints de DMLA néovasculaire rétrofovéolaire. La multiplicité des tests a été gérée par la méthode de Hochberg–Bonferroni. A 12 mois, le gain d'acuité visuelle a été de +10,1 lettres dans le groupe 0,5 mg en injections mensuelles et de +8,2 lettres dans le groupe 0,5 mg PNR soit une différence ajustée entre les traitements de -2,0 lettres ($IC_{97,5\%} = [-4,5 ; 0,6]$). La non-infériorité du schéma PRN n'a pas été démontrée par rapport au schéma mensuel (marge pré-spécifiée de non-infériorité de -4 lettres). Les patients du groupe 0,5 mg ont reçu 7,7 injections au cours de l'étude. Cette étude n'a pas confirmé les résultats de l'étude CATT. A noter que la marge de non-infériorité utilisée dans l'étude CAT était de -5 au lieu de -4 dans l'étude HARBOR.
 - études TREX-AMD² et TREND³ ayant comparé le schéma mensuel au schéma « treat and extend » chez des patients naïfs de traitement atteints de DMLA néovasculaire (étude TRX-AMD) et dans la DMLA néovasculaire rétrofovéolaire (étude TREND, population retenue

¹ Ho AC, Busbee BG, Regillo CD et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol.* 2014 Nov;121 :2181-92

² Wykoff CC, Croft DE, Brown DM et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology* 201;122 :2514-22.

³ Non publiée – données internes NOVARTIS

pour le remboursement). Dans l'étude TREND, la non-infériorité du schéma « treat and extend » par rapport au schéma mensuel a été démontrée.

➤ 2 études d'extension :

- résultats de suivi à 5 ans de CATT⁴ (comparaison au bevacizumab). A 5 ans :
 - la variation moyenne de la MAVC a été de -4,5 lettres dans le groupe ranibizumab et de -2,1 dans le groupe bevacizumab,
 - le pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres n'a pas été différent entre les groupes (93,8 % à 96,3 %).
- étude SEVEN-UP⁵ : résultats de 7 à 8 ans des études ANCHOR, MARINA et de leur étude d'extension HORIZON (2 ans de suivi), à l'issue de laquelle tous les patients pouvaient être traités par tous médicaments jugés utiles par le médecin :
 - 36,9 % des patients ont eu une MAVC ≥ 20/70 ;
 - la variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion dans les études initiales MARINA et ANCHOR a été de -8,6 lettres.

➤ une méta-analyse Cochrane⁶ de 12 études ayant comparé les anti-VEGF (ranibizumab 0,5 mg, bevacizumab 1,25 mg et pegaptanib) sur le gain d'acuité visuelle à 12 mois. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le ranibizumab et le bévacizumab après 1 an et 2 ans de traitement en termes de pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres.

➤ l'étude EVEREST⁷, randomisée, ayant comparé l'association ranibizumab + vertéporfine (hors AMM) au ranibizumab chez 61 patients ayant une DMLA avec NVC associée à une vasculopathie polypoïdale choroïdienne (forme particulière de DMLA).

4.1.2 OMD

► Etude RETAIN⁸ : étude de non-infériorité de phase IIIb multicentrique, randomisée, en simple insu, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,5 mg T&E avec ou sans laser versus un traitement par ranibizumab 0,5 mg selon le schéma PRN, chez des patients atteints d'OMD. La durée de traitement était de 24 mois. Après 1 an de traitement, la non-infériorité des traitements par ranibizumab selon le schéma T&E a été démontrée par rapport au schéma PRN en termes de variation moyenne de l'acuité visuelle au cours des mois 1 à 12 par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes à 24 mois sur ce critère.

► Phase d'extension de l'étude RESTORE⁹ : l'étude RESTORE est une étude de phase IIIb multicentrique, randomisée, en double insu, de 12 mois comparant l'efficacité et la tolérance du ranibizumab seul ou en association au laser versus laser seul chez des patients atteints d'OMD. Dans la phase d'extension de cette étude, tous les patients recevaient en ouvert le ranibizumab PRN avec ou sans laser PRN pendant 12 mois supplémentaires (résultats déjà examinés par la

⁴ Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, Yng GS et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related degeneration: The Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123:1751-61.

⁵ Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmol*. 2013;120:2292-9.

⁶ Solomon SD 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. *Ophthalmol*. 2016;123:1751-61.

⁷ Koh A, Lee WK, Chen LJ et al. EVEREST STUDY efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012;32:1453-64.

⁸ Prünke C, Fajnkuchen F, Mahmood S et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:787-95.

⁹ Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121:1045-53.

Commission de la transparence. La tolérance au traitement était l'objectif principal de l'évaluation à la fin des 24 mois de l'étude. Le gain de MAVC rapporté à 12 mois dans les groupes ranibizumab PRN avec ou sans laser a globalement été maintenu jusqu'à 36 mois avec +6,7 et +8,0 lettres à la fin de la phase d'extension par rapport à l'inclusion. Chez les patients recevant initialement le laser seul, qui avaient obtenu un gain de MAVC de +2,3 lettres à 12 mois, le passage au traitement par ranibizumab PRN a conduit à un gain total de +6,0 lettres à 36 mois, similaire à celui observé dans les groupes ranibizumab.

► Résultats de suivi à 5 ans de DCRNet¹⁰ : étude de phase III multicentrique, randomisée comparant à 1 et 2 ans l'efficacité du ranibizumab 0,5 mg + laser concomitant ou différé vs triamcinolone + laser concomitant vs placebo + laser concomitant chez des patients atteints d'OMD. La phase principale de cette étude disposait d'un suivi de 3 ans (les résultats de cette étude ont déjà été présentés à la Commission de la Transparence). Les patients recevant ranibizumab ayant terminé ce suivi pouvaient être inclus dans une phase d'extension de 2 ans supplémentaires ayant pour objectif d'évaluer l'évolution de l'efficacité à long terme du ranibizumab.

Les résultats ont montré le maintien de l'efficacité du ranibizumab à long terme avec une variation moyenne de la MAVC à 5 ans par rapport à l'inclusion de +7,2 et de +9,6 lettres respectivement dans les groupes ranibizumab + laser concomitant et ranibizumab + laser différé et une proportion de patients avec une amélioration ≥ 15 lettres de 38 % et 27 % respectivement.

La moitié des yeux évalués dans les 2 groupes n'ont reçu aucune injection de ranibizumab au cours de la 4^{ème} (54 % et 45 %) et de la 5^{ème} année (62 % et 52 %). Le nombre médian d'injections de ranibizumab au cours des 5 ans de suivi a été de 13 dans le groupe ranibizumab + laser concomitant et de 17 dans le groupe ranibizumab + laser différé.

► Résultats de la phase d'extension de RISE et RIDE¹¹ : études de phase III randomisées, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,3 mg ou 0,5 mg mensuel versus placebo chez des patients atteints d'OMD. La phase principale de ces études disposait d'un suivi de 3 ans (les résultats de ces études ont déjà été examinés à la Commission de la Transparence). Les patients ayant terminé ce suivi pouvaient être inclus dans une phase d'extension commune sans limite de durée et recevoir le ranibizumab 0,5 mg selon le schéma PRN. Cette phase d'extension avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme du ranibizumab chez ces patients.

Au cours de la phase d'extension, la MAVC est restée stable après le passage du schéma de traitement par ranibizumab mensuel à un schéma PRN avec, chez les patients initialement randomisés dans les groupes ranibizumab, des variations mineures de la MAVC comprises entre -1,7 et +0,8 lettres selon les groupes.

► Méta-analyse Cochrane¹² de 18 études (dont 8 avec le ranibizumab) ayant évalué les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD. Le ranibizumab seul ou en association au laser a été significativement plus efficace que le placebo ou le laser seul en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres (critère de jugement principal) et pour les autres critères de jugement, que ce soit après 1 an ou 2 ans de traitement.

¹⁰ Elman MJ, Ayala A, Bressler NM et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122:375-81.

¹¹ Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM et al. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology*. 2015;122:2504-13.e1.

¹² Virgili G, Parravano M, Menchini F et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 24;(10):CD007419.

4.1.4 OBVR et OVCR

► Etude BRIGHTER¹³ : étude de phase IIIb multicentrique, randomisée, ouverte ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'un traitement par ranibizumab PRN avec ou sans laser versus laser seul chez des patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une OBVR.

La supériorité du ranibizumab PRN avec ou sans laser par rapport au laser seul a été démontrée en termes de variation de la meilleure acuité visuelle à 6 mois par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) : +14,8 lettres dans les deux groupes ranibizumab versus +6,0 lettres dans le groupe laser seul ($p < 0,0001$ pour les deux comparaisons).

► Etude CRYSTAL¹⁴ : étude de phase IIIb multicentrique, non comparative, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ranibizumab PRN chez des patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une OVCR. Après 12 mois de traitement la MAVC a augmenté de 12,3 lettres par rapport à l'inclusion ($p < 0,0001$).

► Méta-analyses Cochrane ayant comparé les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à une OBVR¹⁵ ou une OVCR¹⁶.

Dans la méta-analyse concernant l'OBVR, une seule étude a évalué le ranibizumab versus placebo sans analyse de la comparaison entre les deux groupes.

Dans la méta-analyse concernant l'OVCR, le ranibizumab a été comparé uniquement au placebo et a montré sa supériorité en termes de pourcentage de patients ayant un gain ≥ 15 lettres (critère de jugement principal) et pour les autres critères de jugement après 6 mois de traitement.

4.1.1 Myopie forte

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée dans cette indication.

4.1.2 Conclusion

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

- Données de tolérance issues des études cliniques de NOVARTIS ci-dessus (à l'exception des études SEVEN-UP⁵, et DCRNet⁹) : aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié, aucune différence n'a été mise en évidence entre les différents schémas d'administration.
- Données issues de la littérature (études HARBOR¹, TREX-AMD², extensions des études CATT⁴ et RISE/RIDE¹⁰) : Ces données confirment le profil de tolérance du ranibizumab déjà établi.
- Données de la méta-analyse Cochrane de Solomon (2014)¹⁷ ayant évalué l'efficacité et la tolérance du **ranibizumab** versus **placebo** ou **photothérapie dynamique** ou **bévacizumab** chez des patients atteints de DMLA néovasculaire rétrofovolaire :

¹³ Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F et al. Individualized Stabilization Criteria-Driven Ranibizumab versus Laser in Branch Retinal Vein Occlusion: Six-Month Results of BRIGHTER. *Ophthalmology*. 2016;123:1332-44.

¹⁴ Larsen M, Waldstein SM, Boscia F et al. Individualized Ranibizumab Regimen Driven by Stabilization Criteria for Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Results of the CRYSTAL Study. *Ophthalmology*. 2016;123:1101-11.

¹⁵ Mitry D, Bunce C, Charteris D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;31:CD009510.

¹⁶ Braithwaite T, Nanji A, Greenberg P et al. Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct;6:CD007325.

Les seules différences en termes de tolérance entre le ranibizumab et le bévaccizumab ont porté sur le pourcentage de patients avec au moins 1 événement indésirable (EI) grave plus faible avec le ranibizumab à 1 an (RR = 1,27, IC_{95%} = [1,06 ; 1,52]) et la fréquence des troubles gastro-intestinaux plus élevée avec le bévaccizumab (RR = 2,24, IC_{95%} = [1,49 ; 5,02]).

- Données des méta-analyses Cochrane dont l'objectif principal était la tolérance :
 - Une méta-analyse Cochrane de Moja (2014)¹⁸ de 9 études (non financées par l'industrie) a comparé la tolérance du **ranibizumab** à celle du **bévaccizumab** dans l'indication de la DMLA néovasculaire rétrofovolaire. Aucune différence significative n'a été mise en évidence en termes de mortalité ni en termes d'événement indésirable grave après 1 ou 2 ans de suivi (critères de jugement principaux). Il n'y avait pas non plus de différence entre le ranibizumab et le bévaccizumab sur les critères de tolérance secondaires, à l'exception des troubles gastro-intestinaux qui étaient plus fréquents avec le bévaccizumab (RR = 1,82, IC_{95%} = [1,04 ; 3,19]).
 - Une méta-analyse de 21 études (Thulliez, 2014)¹⁹ a évalué la tolérance du **ranibizumab** et du **bévaccizumab**, sur les EI cardiovasculaires et les saignements, chez des patients atteints de DMLA néovasculaire, d'OMD ou d'OVR.
Pour le ranibizumab comme pour le bévaccizumab, il n'a pas été mis en évidence de différence par rapport au groupe contrôle (placebo ou traitement non anti-angiogénique) sur le risque d'EI cardiovasculaire majeur, sans différence démontrée entre le ranibizumab et le bévaccizumab.
Le ranibizumab, comme le bévaccizumab, n'a pas augmenté les risques d'EI hémorragique non-oculaire, de décès, d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'hypertension, d'événements thromboemboliques/embolie pulmonaire ou de protéinurie par rapport au groupe contrôle. Cependant, dans les études ayant comparé le ranibizumab au bévaccizumab, le risque d'événement thromboembolique/embolie pulmonaire a été plus élevé avec le bévaccizumab. Il n'y avait pas d'autre différence mise en évidence entre ces deux traitements.
 - Une méta-analyse de 4 études (Avery, 2016)²⁰ a évalué la tolérance du **ranibizumab** et de l'**aflibercept**, sur les EI cardiovasculaires, chez des patients atteints d'OMD.
Le risque de décès a été plus important avec le ranibizumab 0,5 mg qu'avec le placebo ou le laser (OR = 3,24, IC_{95%} = [1,12 ; 9,36]).
Il n'a pas été mis en évidence de différence entre le ranibizumab et le placebo ou le laser sur la mortalité vasculaire, les AVC, les infarctus du myocarde et les accidents artério-thrombotiques.
- PSUR couvrant la période du 01/07/2011 au 05/10/2016) :
Ces données ont fait apparaître un nouveau signal de tolérance après la survenue de 5 cas de fasciite nécrosante pris en compte comme « complication de cicatrisation des plaies ».
- Plan de gestion des risques (PGR) :

¹⁷ Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 29:CD005139.

¹⁸ Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 15;(9):CD011230.

¹⁹ Thulliez M, Angoulvant D, Le Lez ML et al. Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies: systematic review and meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2014;132:1317-26.

²⁰ Avery RL, Gordon GM. Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2016;134:21-9.

Le PGR a été actualisé le 29 septembre 2016 (version 16.2).

Les risques identifiés importants sont :

- Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien
- Endophtalmie infectieuse
- Décollement de la rétine et déchirure de la rétine
- Cataracte traumatique
- Inflammation intraoculaire
- Elévation de la pression intraoculaire
- Hémorragie vitréenne

Les risques potentiels importants sont :

- Hypertension
- Hémorragie non-oculaire
- Infarctus du myocarde
- Evènements thromboemboliques artériels non myocardiques
- Evènements thromboemboliques veineux
- Glaucome
- Surdosage lié à l'injection de la totalité du volume contenu dans la seringue pré-remplie (ajout)

Les informations manquantes sont :

- Evénements indésirables systémiques liés au traitement bilatéral et surdosage
- Evénements indésirables liés à une utilisation hors indication, y compris événements indésirables locaux et systémiques potentiels liés à l'utilisation hors indication chez l'enfant
- Tolérance à long terme (2 ans et plus)
- Formation d'anticorps intraoculaires
- Effet potentiel de l'arrêt des injections périodiques d'anti VEGF sur la rétinopathie diabétique (OMD)
- Patients instables sur le plan systémique [Hypertension non contrôlée ou HbA1c >12 %] (OMD)
- Patients de plus de 75 ans (OMD)
- Origines ethniques autres que caucasienne (OMD & OVR) (ajout)
- Effets à long-terme sur la progression de la maladie (néovascularisation choroïdienne y compris myopie forte) (ajout)
- Visudyne (thérapie photodynamique avec vertéporfine) ou photocoagulation au laser combiné au ranibizumab (Myopie forte) (ajout)

Les risques suivants ont été retirés du PGR :

- Risque identifié : Hypersensibilité (PGR v16.1)
- Risques potentiels : Protéinurie et détérioration du débit sanguin rétinien (incluant l'occlusion de l'artère centrale de la rétine) (PGR v14)

Les informations manquantes suivantes ont été retirées du PGR :

- Effets à long terme sur la progression de la rétinopathie diabétique pour les patients avec œdème maculaire diabétique (PGR v13.2)
- Effets du ranibizumab sur la détérioration du débit sanguin rétinien chez les patients avec œdème maculaire diabétique (PGR v13.2)

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.4 Données d'utilisation et de prescription

4.4.1 Etudes observationnelles dans la DMLA

4.3.1.1 Etude observationnelle française TWIN

Il s'agit d'une étude observationnelle, française, rétrospective, multicentrique qui avait pour objectif principal de décrire l'évolution de la MAVC chez des patients atteints de DMLA et traités par LUCENTIS en pratique réelle entre janvier 2010 et novembre 2011.

Cette étude a été réalisée auprès d'un échantillon représentatif de médecins spécialistes en ophtalmologie prenant en charge les patients atteints de DMLA et utilisant l'échelle ETDRS pour mesurer l'acuité visuelle. Les patients inclus devaient être atteints de DMLA exsudative rétrofovéolaire uni- ou bilatérale et traités uniquement par LUCENTIS sur une durée d'au moins 12 mois dans le même œil. Ni le diagnostic de la DMLA, ni le début du traitement ne devait être antérieur à l'année 2010. Les patients ne devaient avoir reçu aucun autre traitement que LUCENTIS pour la prise en charge de leur DMLA.

Le critère de jugement principal de l'étude était la variation de la MAVC à 12 mois (± 4 semaines) par rapport à l'instauration du traitement, mesurée selon l'échelle ETDRS.

Les critères de jugement secondaires incluaient notamment :

- la proportion de patients ayant gagné ou perdu 5, 10 ou 15 lettres,
- la proportion de patients ayant eu une phase d'induction²¹,
- la proportion de patients ayant eu un suivi mensuel ou régulier au cours des 12 mois de suivi²²,
- le nombre d'injections de LUCENTIS sur 12 mois.

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients

Au total, 906 patients ont été inclus entre janvier 2010 et novembre 2011 dans 21 centres actifs en France. Parmi eux, 25 patients n'ont pas respecté les critères d'inclusion et/ou de non-inclusion et ont donc été exclus de la population d'analyse (n = 881).

Les patients de la population d'analyse étaient majoritairement des femmes (67,7 %), âgés en moyenne de 79,3 ans avec 76,3 % des patients ≥ 75 ans.

L'atteinte était bilatérale dans 34,4 % des cas. L'acuité visuelle moyenne de loin était de 56,8 lettres selon l'échelle ETDRS avec 12,1 %, 66,5 % et 21,3 % des patients capables de lire respectivement < 35 lettres, entre 35 et 70 lettres et > 70 lettres.

Le traitement par LUCENTIS avait été instauré en moyenne 7,7 jours après le diagnostic de DMLA et 65,6 % des patients l'avaient débuté moins de 8 jours après le diagnostic.

La grande majorité des patients avaient des examens complémentaires : tomographie à cohérence optique (99,1 %), photographie couleur du fond d'œil (90,0 %), angiographie à la fluorescéine (91,7 %), et angiographie au vert d'indocyanine (48,1 %).

► Critère de jugement principal

Après 12 mois de suivi, il a été observé une amélioration de l'acuité visuelle par rapport à l'instauration du traitement de $4,3 \pm 15,4$ lettres ($IC_{95\%} = [3,2 ; 5,3]$).

A la fin du suivi, 10,7 %, 52,1 % et 37,2 % des patients lisaient respectivement < 3 5 lettres, entre 35 et 70 lettres et > 70 lettres.

► Critères de jugement secondaires

Le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC > 5 lettres a été de 43,7 %, un gain ≥ 10 lettres de 33,8 % et un gain ≥ 15 lettres de 21,5 %.

²¹ Les 3 premières injections étaient réalisées tous les 30 jours (± 7 jours).

²² Visite de suivi toutes les 5 semaines ± 2 semaines.

Le pourcentage de patients ayant eu une perte de MAVC ≥ 5 lettres a été de 17,3 %, une perte ≥ 10 lettres de 13,6 % et une perte ≥ 15 lettres de 9,2 %.

Le pourcentage de patients ayant eu une phase d'induction pour leur traitement a été de 56,6 %.

Un patient (0,1 %) a eu un suivi mensuel à partir de la 1^{ère} visite et 6,5 % ont eu un suivi régulier à partir de la 1^{ère} visite.

Les patients ont eu en moyenne 7,4 visites au cours des 12 mois de suivi, tous les patients ont eu au moins 2 visites et 86,7 % ont eu entre 5 et 10 visites.

Les patients ont reçu en moyenne 5,6 injections au cours des 12 mois de suivi, la majorité ayant reçu entre 3 et 8 injections (85,0 %). Par ailleurs, le nombre moyen d'injections entre le 3^{ème} et le 12^{ème} mois de suivi était de 2,8. Le délai moyen entre la 3^{ème} injection et le premier retraitement par LUCENTIS pour les 724 patients avec des données disponibles était de 96,3 jours.

4.4.1.2 Etude observationnelle européenne EPICOHORT

Cette étude a été mise en place dans le cadre du PRG. Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, d'une durée de 24 mois dont l'objectif principal la tolérance chez des patients traités par LUCENTIS dans l'indication de la DMLA néovasculaire. L'évolution de l'acuité visuelle était le seul critère de jugement d'efficacité.

Cette étude prévoyait d'inclure 700 patients dans 54 centres en Europe. Il n'y avait pas de critère d'inclusion/non-inclusion particulier outre le respect du RCP de LUCENTIS.

Les modalités et le suivi du traitement étaient laissés à la discrétion de l'investigateur pendant les 24 mois de l'étude. Il était demandé à l'investigateur de collecter les données à chaque visite.

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients

Au total 770 patients ont été inclus parmi lesquels, 15 patients n'ont pas reçu le traitement et ont été exclus de la population d'analyse (n = 755). Le nombre de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 225, soit 29,2 % de l'effectif. Les principaux motifs d'arrêt (> 5 %) étaient : patients perdus de vue (9,7 %) et problèmes administratifs (7,5 %). Seul 2 patients (0,3 %) ont arrêté le traitement suite à un EI.

Les patients de la population d'analyse étaient majoritairement des femmes (61,3 %), âgés en moyenne de 76,3 ans avec 89,4 % des patients ≥ 65 ans.

Un seul œil a été traité par LUCENTIS pour 82,4 % des patients. La MAVC moyenne du premier œil traité à la visite d'inclusion était de 52,8 lettres selon l'échelle ETDRS.

Avant leur entrée dans l'étude, 35,8 % des patients ont rapporté avoir reçu un traitement antérieur pour la prise en charge de la DMLA. Il s'agissait du ranibizumab pour 33,2 % des patients, d'une photothérapie pour 1,2 % et du bévacizumab pour 0,9 %. Toutefois, la proportion réelle de patients ayant été prétraités avant l'entrée dans l'étude n'est pas connue car cette information n'était pas systématiquement renseignée.

► Résultats sur l'acuité visuelle

La MAVC moyenne à l'inclusion était de 52,8, lettres. La variation moyenne de la MAVC par rapport à l'instauration du traitement a été de +4,5 lettres à 3 mois puis elle a décliné au cours du temps pour atteindre +1,5 lettres à 12 mois et de -1,3 lettres à 24 mois.

► Modalités de traitement

Au cours du suivi de 2 ans, le nombre moyen d'injections reçues a été de $6,2 \pm 4,3$ pour le premier œil traité et de $4,9 \pm 3,5$ pour le second œil (chez les patients traités de façon bilatérale).

► Tolérance

Les EI oculaires observés chez > 2 % des patients dans le 1^{er} œil traité ont été : hémorragie conjonctivale (7,7 %), Irritation oculaire (3,3 %), cataracte (3,2 %), conjonctivite (2,9 %), douleur oculaire (2,8 %), corps flottants du vitré (2,4 %) et hémorragie rétinienne (2,3 %). L'incidence de ces EI ont été < 2 % dans le 2^{ème} œil traité à l'exception des hémorragies conjonctivales (6,0 %).

Les EI d'intérêt (augmentation de la pression intraoculaire, hémorragie du vitré, déchirure de la rétine, endophtalmie, uvéite, cataracte traumatique, décollement du vitré) ont été observés chez moins de 2 % des patients.

Les EI systémiques les plus fréquents ont été une hypertension (2,5 %) et la grippe (2,3 %).

Vingt-trois patients (3,0 %) sont décédés au cours des 2 ans de suivi. Aucun de ces décès n'a été jugé relié au traitement, à l'exception d'un cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) d'évolution fatale survenu chez un patient de 75 ans présentant des antécédents d'hypertension et d'ischémie myocardique.

4.4.2 Résultats à 12 et 24 mois de la cohorte BOREAL OMD (étude française)

Dans son avis du 22 juin 2011 concernant l'inscription de LUCENTIS dans l'extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), la Commission a demandé au laboratoire de fournir des données complémentaires permettant d'évaluer la place de LUCENTIS par rapport aux alternatives disponibles (laser, corticoïdes, autres...) dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique en France ainsi que l'impact de LUCENTIS sur l'évolution de l'acuité visuelle (à moyen et long termes), sur la qualité de vie, le handicap évité des patients traités.

Pour répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a mis en place l'étude BOREAL OMD. Cette étude comporte deux volets :

- une **étude transversale ou observatoire** BOREAL OMD, afin d'évaluer la place de LUCENTIS dans la prise en charge de la pathologie ;
- une **cohorte prospective** ou cohorte BOREAL OMD afin d'évaluer l'évolution de l'acuité visuelle à 12 mois des patients débutant un traitement par LUCENTIS pour une baisse d'acuité visuelle due à un OMD ainsi que de décrire les modalités d'utilisation du traitement et de suivi.

Le laboratoire a fourni précédemment les résultats du volet transversal (Observatoire) de l'étude BOREAL OMD qui ont été examinés par la Commission de la transparence le 2 décembre 2015.

Dans le présent dossier, le laboratoire a fourni les résultats à 12 et 24 mois de la cohorte prospective.

► Effectif des patients inclus

Un total de 290 patients atteints a été inclus par 84 ophtalmologistes. Les données à 12 mois étaient disponibles pour 242 patients (34 patients sans données ophtalmologiques, 2 perdus de vue, 5 arrêts d'étude et 7 patients décédés).

► Caractéristiques des patients inclus

Les patients étaient âgés de 66,1 ans en moyenne, principalement des hommes (56,6 %). Pour 43,8 % des patients, l'ancienneté du diagnostic était > 6 mois et 32,2 % avaient un diagnostic < 1 mois. L'atteinte était bilatérale pour 66,5 % des patients. La MAVC moyenne de l'œil/des yeux étudiés à l'inclusion était de 59,2 ± 15,0 lettres ETDRS. L'épaisseur centrale de la rétine moyenne était de 457 ± 144 µm.

La majorité des patients (86,8 %) n'avaient pas d'antécédents de traitements oculaires. Chez les patients ayant des antécédents de traitements oculaires (13,2 %), 75,0 % avaient eu 1 traitement, 18,8 % 2 traitements et 3,1 % 3 traitements.

Les traitements oculaires antérieurs reçus étaient : laser maculaire (8,3 %), triamcinolone (3,3 %), AVASTIN (2,5 %), OZURDEX (1,7 %).

► Résultats sur le critère de jugement principal (évalué à 12 mois)

Après 6 mois de suivi, la MAVC moyenne était de 65,8 lettres (n = 208), soit une augmentation de 6,7 lettres par rapport à l'inclusion.

Après 12 mois (critère de jugement principal), la MAVC moyenne était de 67,2 lettres (n = 205), soit une augmentation de 7,4 lettres par rapport à l'inclusion.

Le pourcentage de patients ayant un gain de MAVC ≥ 15 lettres à 12 mois par rapport à l'inclusion était de 29,8 % et le pourcentage de patients ayant eu une perte ≥ 10 lettres était de 7,8 %.

► Critères de jugement secondaires

Épaisseur centrale de la rétine (ECR) :

L'ECR moyenne à 6 mois était de 360 ± 151 μm , soit une diminution de 109 ± 122 μm par rapport à l'inclusion.

Elle était de 340 ± 117 μm à 12 mois, soit une diminution de 125 ± 147 μm par rapport à l'inclusion.

Qualité de vie :

Les données de vision fonctionnelle et de qualité de vie n'ont pas montré de variation notable à 12 mois par rapport à l'inclusion : le score VFQ-25²³ moyen est passé de 66,6 points à l'inclusion à 68,0 points à 12 mois (augmentation moyenne de +1,5 point) et le score HUI-3²⁴ est passé de 0,69 à 0,70 sur cette même période (augmentation moyenne de +0,02).

► Données sur le suivi des patients et les modalités de traitement

Au cours des 12 mois de suivi, les patients ont eu en moyenne 13,4 visites (visite d'inclusion comprise) et tous avaient eu au moins un examen ophtalmologique de suivi (moyenne de 6,8 examens par œil).

La dose de LUCENTIS reçue était de 0,5 mg pour tous les patients pour lesquels l'information était disponible (2 données manquantes).

La majorité des patients (83,9 %) ont reçu 3 injections de LUCENTIS au cours des 3 premiers mois de suivi, et, à 12 mois 28,1 % des patients avaient reçu respectivement plus de 6 injections. Le nombre moyen d'injections était de 5,1 au cours des 12 mois de suivi. Le délai moyen entre les injections était de 36,5 jours pour les 3 premières injections et de 55,8 jours pour les injections suivantes.

Au cours des 12 mois, 201 patients (83,1 %) ont interrompu le traitement par LUCENTIS, les principales raisons étant la stabilisation de la MAVC maximale atteinte (27,9 %), une absence d'amélioration de la MAVC (13,4 %), la résolution de l'œdème maculaire (12,8 %), une régression de l'œdème maculaire (11,4 %) et le changement de traitement (11,4 %) et 11 patients (5,5 %) ont interrompu le traitement suite à un EI.

D'autres traitements oculaires ont été utilisés pour 109 patients (45,0 %) au cours des 12 mois de suivi. Il s'agissait de laser à photocoagulation panrétinienne (22,3 %), d'OZURDEX (11,2 %), d'EYLEA (9,1 %), de laser maculaire (5,8 %), d'une vitrectomie (2,1 %), d'AVASTIN (1,7 %), de la triamcinolone (0,4 %) et d'autres traitements (12,4 %).

4.4.3 Résultats de l'étude observationnelle BOREAL OM-OBVR / OM-OVHR²⁵

Dans son avis du 18 janvier 2012 concernant l'extension d'indication dans la baisse visuelle secondaire à une OBVR ou une OVCR, la Commission de la transparence a souhaité disposer de

²³ **Visual Function Questionnaire (VFQ-25)** : version courte de 25 items du *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI-VFQ) comportant 51 items. Les items sont regroupés en 12 sous-échelles. Le score global est la moyenne des scores des sous-échelles avec une cotation allant de 0 à 100 (activité maximale).

²⁴ **Health Utilities Index Mark III (HUI-3)** : échelle d'évaluation coût-utilité couvrant 8 domaines (vision, audition, parole, déplacement, dextérité, émotion, cognition et douleur), à chacun desquels un score d'utilité est donné allant de 1,0 à 0.

²⁵ OM-OVHR : œdème maculaire secondaire à une hémio-occlusion de la veine centrale de la rétine.

données complémentaires, à moyen et long termes, en vue de la réévaluation de LUCENTIS, sur les principaux points suivants :

- les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans LUCENTIS ;
- les modalités de la prise en charge de ces patients (examens réalisés lors du bilan et au cours du suivi, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement) ;
- les effets indésirables des patients traités par LUCENTIS avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients.

Pour répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a mis en place l'étude BOREAL OMD. Cette étude comporte deux volets :

- une **étude transversale ou observatoire** BOREAL OM-OBVR / OM-OVHR, afin d'évaluer la place de LUCENTIS dans la prise en charge de la pathologie ;
- une **cohorte prospective** ou cohorte BOREAL OM-OBVR / OM-OVHR afin d'évaluer l'évolution de l'acuité visuelle à 6 mois (critère de jugement principal) et jusqu'à 24 mois des patients débutant un traitement par LUCENTIS pour une baisse d'acuité visuelle due à œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVHR ainsi que de décrire les modalités d'utilisation du traitement et de suivi.

4.4.3.1 Résultats de l'Observatoire BOREAL OM-OBVR / OM-OVHR

► Méthode

L'Observatoire BOREAL OM-OBVR / OM-OVHR est une étude observationnelle française transversale qui a été mise en place auprès d'un échantillon d'ophtalmologistes spécialistes de la rétine (rétinologues), pour recenser sur une période de 16 mois tous les patients consultant pour une baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OM-OBVR) ou un œdème maculaire secondaire à une hémioclusion de la veine centrale de la rétine (OM-OVHR) quelle qu'en soit la prise en charge (y compris la surveillance sans traitement).

Les critères d'inclusion dans l'Observatoire étaient les suivants :

- patient âgé de 18 ans ou plus ;
- consultant pour une baisse d'acuité visuelle secondaire à un OM-OBVR ou un OM-OVHR quelle qu'en soit la prise en charge (y compris la surveillance sans traitement) ;
- acceptant le recueil d'information le concernant.

Un total de 1 000 patients devait être inclus afin d'obtenir une précision de l'ordre de $\pm 1,5\%$ à $\pm 3,5\%$ pour décrire la fréquence de paramètres compris entre 5 % et 50 % (ou 50 %-95 % pour le pourcentage complémentaire) avec un intervalle de confiance à 95 %.

Les patients répondant aux critères d'inclusion mais n'ayant pas accepté le recueil d'information ont été recensés dans un registre de non-inclusion avec un recueil de données minimal et anonyme et comparé avec la population des patients inclus afin de vérifier l'absence de biais de sélection.

Le recrutement des médecins a été réalisé à partir d'un fichier national des professionnels concernés issu du fichier OneKey de la société CEGEDIM. Les médecins participants sont les médecins ayant accepté et retourné un contrat de participation signé et valide.

Le recueil de données médicales a été effectué à partir des dossiers médicaux des patients. Les médecins devaient compléter un Questionnaire Médical d'Inclusion portant sur les données suivantes : caractéristiques générales du patient, caractéristiques de la pression artérielle, pathologies générales, histoire de l'OM-OBVR / OM-OVHR, traitement antérieur de la baisse d'acuité visuelle due à l'OM-OBVR / OM-OVHR (traitements systémiques et oculaires), bilan ophtalmologique à l'inclusion et prise en charge prescrite.

Pour cette étude purement descriptive, aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée au cours des analyses.

► Résultats

► Médecins participants

Un total de 1 666 ophtalmologistes spécialistes de la rétine a été contacté pour participer au programme d'études BOREAL. Parmi les 411 médecins (24,7 %) qui ont répondu, 236 ont accepté de participer (14,2 %) et 125 (7,5 %) ont inclus au moins un patient analysable.

Pour les 175 médecins (10,5 %) qui ont refusé de participer, les motifs les plus rapportés étaient le manque de temps (59,4 %) et le manque de patients concernés par l'étude (25,7 %).

La majorité d'entre eux exerçait en libéral (61,6 %), dont près d'un tiers avec une activité mixte. La proportion de médecins hospitaliers parmi les rétinologues actifs était plus élevée (38,4 %) que celle observée parmi l'ensemble des médecins contactés (26,8 %).

Les médecins actifs ont inclus en moyenne 6,6 (\pm 6,9) patients et, 26 médecins (20,8 %) ont inclus 10 patients ou plus.

► Patients analysables

Les « patients analysables » sont les patients éligibles répondant aux critères d'inclusion de l'étude et pour lesquels le recueil de données à l'inclusion a été effectué. Les patients pouvaient avoir un ou deux yeux atteints.

Entre le 30 décembre 2013 et le 30 avril 2015, 882 patients ont été inclus par les médecins participants, soit 88,8 % de l'objectif des inclusions. Parmi ces patients, 819 patients (92,9 %) étaient analysables, 6 patients (0,7 %) ont été recensés dans le registre de non-inclusion (refus de participer) et 57 patients (6,5 %) ont été inclus à tort. Le nombre de sujets inclus permet de conserver la précision souhaitée (\pm 1,5 % à \pm 3,5 % pour 1 000 patients).

Parmi les 819 patients analysables :

- 719 yeux OM-OBVR ont pu être étudiés dont 285 d'entre eux (40 %) étaient naïfs de tout traitement oculaire pour la baisse d'acuité visuelle due à l'OM-OBVR.
- 123 yeux OM-OVHR ont pu être étudiés dont 80 d'entre eux (65 %) étaient naïfs de tout traitement oculaire pour la baisse d'acuité visuelle due à l'OM-OVHR.

► Description des patients

Les patients inclus analysables étaient âgés en moyenne de 72 ans, avec un sexe-ratio de 1. L'OM-OBVR / OM-OVHR était présent depuis plus de 6 mois pour 39 % des patients et unilatéral pour la quasi-totalité des patients (95 %). Au total, ces patients présentaient 719 yeux atteints d'OM-OBVR, dont 285 naïfs de traitement et 123 d'OM-OVHR dont 80 naïfs de traitement.

Pour les 719 yeux atteints d'OM-OBVR, la MAVC moyenne à l'inclusion était de 59,4 lettres. Un peu plus d'un quart des yeux (27 %) avait une ischémie à l'inclusion et un œil avait une rubéose irienne. Les premiers symptômes de l'OM-OBVR dataient de plus de 6 mois pour 41 % des yeux, 60 % avaient déjà reçu un traitement oculaire antérieur pour le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à l'OM-OBVR (47 % un anti-VEGF, 29 % une corticothérapie intravitréenne, 15 % du laser et 3 % une chirurgie) et 9 % un traitement systémique antérieur. A l'inclusion, la moitié des yeux (53 %) a reçu un anti-VEGF (essentiellement LUCENTIS, 97 %), suivi par une surveillance seule pour environ un tiers des yeux (34 %), et une corticothérapie intravitréenne pour un œil sur dix (11 %). Le laser maculaire et la vitrectomie ne concernaient que quelques yeux. Une co-prescription d'un traitement systémique était retrouvée pour 4 % des yeux.

Les 285 yeux OM-OBVR naïfs de traitement, avaient une MAVC moyenne similaire à l'ensemble des yeux OM-OBVR (58,8 lettres), avec autant d'ischémie à l'inclusion (27 %), pas de rubéose irienne, et des premiers symptômes plus récents (< 1 mois pour 38 %). Deux tiers (63 %) des yeux OM-OBVR naïfs ont reçu à l'inclusion un anti-VEGF (essentiellement LUCENTIS, 99 %) plus fréquemment que pour l'ensemble des yeux OM-OBVR (53 %), avec moins de surveillance seule (26 %) et à peu près autant de corticothérapie intravitréenne (8 %). Une co-prescription d'un traitement systémique était retrouvée pour 7 % des yeux OM-OBVR naïfs.

Pour les 123 yeux atteints d'OM-OVHR, la MAVC moyenne à l'inclusion était de 49,5 lettres. Une ischémie était présente à l'inclusion pour 42 % des yeux, et un œil avait une rubéose irienne. Les premiers symptômes de l'OM-OVHR dataient de plus de 6 mois pour 29 % des yeux, 35 % avaient déjà reçu un traitement oculaire antérieur pour le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à l'OM-OVHR (30 % un anti-VEGF, 13 % une corticothérapie intravitréenne et 7 % du laser), et 7 % un traitement systémique antérieur. La prise en charge la plus prescrite était un anti-VEGF avec 62 % des yeux concernés (avec quasi-exclusivement LUCENTIS, 99 %), suivi par la surveillance seule pour environ un quart des yeux (24 %), et la corticothérapie intravitréenne pour un peu plus d'un œil sur dix (14 %). Une co-prescription d'un traitement systémique a été faite pour 7 % des yeux.

Comparativement à l'ensemble des yeux OM-OVHR, les 80 yeux naïfs de traitement, avaient une MAVC moyenne un peu plus faible (45,6 lettres), avec sensiblement autant d'ischémie à l'inclusion (44 %), pas de rubéose irienne et des premiers symptômes plus récents (< 1 mois pour 43 %). La prise en charge des yeux OM-OVHR naïfs prescrite à l'inclusion est proche de celle de l'ensemble des yeux OM-OVHR, avec 66 % d'anti-VEGF (essentiellement LUCENTIS, 98 %), 20 % de surveillance seule, 14 % de corticothérapie intravitréenne, pas de prescription de laser maculaire ou de chirurgie et 10 % de co-prescription d'un traitement systémique.

4.4.3.2 Résultats de la cohorte BOREAL OM-OBVR / OM-OVHR

► Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective française mise en place auprès d'un échantillon d'ophtalmologistes rétiniologues pour recenser tous les patients débutant un traitement par LUCENTIS pour une baisse d'acuité visuelle secondaire à un OM-OBVR ou un OM-OVHR.

Les critères d'inclusion des patients dans la cohorte étaient les suivants :

- patient débutant un traitement par LUCENTIS pour une baisse d'acuité visuelle secondaire à un OM-OBVR ou un OM-OVHR ;
- âgé de 18 ans ou plus ;
- ayant signé le formulaire de participation ;
- résidant en France métropolitaine ;
- ne participant pas à un essai thérapeutique.

Un total de 320 patients devait être inclus dans la cohorte OM-OBVR/OM-OVHR sur la base des résultats de l'étude BRAVO dans l'OM-OBVR et de l'étude CRUISE dans l'OM-OVCR, de l'obtention d'une précision de 10 % et d'un taux d'arrêt d'étude prévisible de 10 %.

Le critère de jugement principal était l'évolution de la MAVC à 6 mois. Les résultats sur l'évolution de la MAVC sont disponibles jusqu'à 24 mois (critère de jugement secondaire). En pratique, l'acuité visuelle a été mesurée selon l'échelle choisie par l'ophtalmologiste (MONOYER ou ETDRS principalement) et tous les résultats ont été convertis selon l'échelle ETDRS.

Les autres critères de jugement secondaires étaient notamment l'évolution de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR), les conditions de prescription de LUCENTIS

L'analyse principale a été faite sans imputation des données manquantes. Des analyses de sensibilité ont été réalisées avec imputation des données manquantes (LOCF et méthode d'imputation multiple basée sur un algorithme Monte Carlo Markov Chain) pour l'évolution de la MAVC à 6 et 24 mois.

► Résultats

➤ Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Entre le 30 décembre 2013 et le 30 avril 2015, 257 patients ont été identifiés par les médecins participants. Parmi ces patients, 3 ont retiré leur accord de participation, 2 ont été recensés dans le registre de non-inclusion (refus de participation), 15 ont été inclus à tort (5,8 %) et 11 ont été exclus secondairement des analyses.

Parmi les 226 effectivement inclus dans la cohorte, 210 ont été suivis jusqu'à 6 mois et 162 jusqu'à 24 mois.

➤ **Critère de jugement principal (évalué à 6 mois)**

Pour l'ensemble de la cohorte OM-OBVR et OM-OVHR, la MAVC moyenne à 6 mois a été de 69,1 (\pm 16,4) lettres (n = 187), soit une variation moyenne de + 14,1 (\pm 13,7) lettres par rapport à l'inclusion.

Pour la cohorte OM-OBVR, la MAVC moyenne à l'inclusion était de 57,0 (\pm 17,6) (n = 176). La variation moyenne de la MAVC à 6 mois a été de +12,4 (\pm 15,7) lettres.

Pour la cohorte OM-OVHR, la MAVC moyenne à l'inclusion était de 49,0 (\pm 21,4) (n = 50). La variation moyenne de la MAVC à 6 mois a été de +19,5 (\pm 18,0) lettres.

➤ **Critères de jugement secondaires**

MAVC :

Pour l'ensemble de la cohorte OM-OBVR et OM-OVHR :

- la MAVC moyenne à 24 mois a été de 67,3 (\pm 20,2) lettres (n = 113), soit une variation moyenne de + 11,4 (\pm 20,1) lettres par rapport à l'inclusion ;
- le nombre de patients ayant une MAVC > 70 lettres (soit > 5/10) a été de 93/187 (49,7 %) à 6 mois et de 60/113 (53,1 %) à 24 mois.
- à 6 mois, le pourcentage de patients ayant une amélioration de la MAVC \geq 15 lettres a été de 46,0 % et le pourcentage de patients ayant une dégradation de la MAVC \geq 15 lettres a été de 8,8 %.

Pour la cohorte OM-OBVR, parmi les 124 patients suivis jusqu'à 24 mois, la mesure de MAVC était disponible pour 89 patients (71,8 %). La MAVC moyenne à 24 mois a été de 68,5 (\pm 19,2) lettres, soit une variation moyenne de +10,4 (\pm 18,1) lettres par rapport à l'inclusion.

Pour la cohorte OM-OVHR parmi les 38 patients suivis jusqu'à 24 mois, la mesure de MAVC était disponible pour 24 patients (63,2 %). La MAVC moyenne à 24 mois a été de 62,8 (\pm 26,0) lettres, soit une variation moyenne de +15,4 (\pm 26,0) lettres par rapport à l'inclusion.

Epaisseur central de la rétine (ECR) :

A 24 mois +/- 45 jours, une mesure d'ECR était disponible pour 109 patients (67,3 % des patients inclus). Pour ces patients, l'ECR moyenne à 24 mois a été de 340 (\pm 105) μ m, soit une variation moyenne par rapport à l'inclusion de -211 (\pm 210) μ m.

Qualité de vie :

Les données de vision fonctionnelle et de qualité de vie n'ont pas montré de variation notable à 24 mois par rapport à l'inclusion : le score VFQ-25 moyen est passé de 71,7 points à l'inclusion à 73,3 points à 24 mois (augmentation moyenne de +0,7 point) et le score HUI-3 n'a pas varié (0,8 point tout au long du suivi).

Tolérance :

Sur les 226 patients inclus dans la cohorte, 58 patients (25,7 %) ont eu au moins un événement indésirable potentiellement lié au médicament reçu ou à la technique d'injection. Une relation au ranibizumab a été suspectée pour 28 de ces effets indésirables dont 8 étaient graves (aggravation d'un lymphome, infarctus cérébelleux, hypertension, ischémie myocardique, ischémie rétinienne, ischémie maculaire, cécité transitoire et PIO augmentée). Aucun de ces effets n'a eu d'issue fatale.

➤ **Analyses de sensibilité**

Les analyses de sensibilité (méthode LOCF et méthode d'imputation multiple basée sur un algorithme Monte Carlo Markov Chain avec une fenêtre de recueil des données de +/- 45 jours) ont montré des résultats très similaires à 6 et 24 mois.

➤ **Conditions de prescription**

Visites :

Pour les 162 patients de la cohorte OM-OBVR et OM-OVHR suivis jusqu'à 24 mois, un total de 3192 visites a été réalisé soit 19,7 visites par patient, dont 16,1 avec un délai d'au moins 10 jours entre 2 visites depuis l'injection d'inclusion (injection d'inclusion comprise).

Dose de ranibizumab injectée :

Sur les 226 patients inclus dans la cohorte OM-OBVR et OM-OVHR, 224 ont reçu 0,5 mg de ranibizumab lors de la 1^{ère} injection (pour 2 patients la dose n'était pas renseignée). Pour 99,7 % des injections réalisées sur les 24 mois de suivi, la dose injectée a été de 0,5 mg.

1^{ère} injection :

Une surveillance immédiate après la 1^{ère} injection a été rapportée dans le dossier médical pour 61,9 % des patients. Pour la quasi-totalité d'entre eux (61,2 %), il s'agissait d'une recherche de perception lumineuse. Seulement 6 patients ont reçu un traitement concomitant lors de la 1^{ère} injection de ranibizumab : 1 traitement par photocoagulation laser panrétinienne (PPR) pour 3 patients, un laser maculaire pour 1 patient et un traitement systémique pour 2 patients.

Nombre et rythme des injections :

Le nombre moyen d'injection à 24 mois par œil étudié a été de 7,2 (\pm 4,3) avec un minimum d'une injection et un maximum de 19 injections.

Le délai moyen par patient entre 2 injections a été de 58,2 (\pm 52,3) jours. Seules 3,4 % des injections ont été réalisées avec un délai inférieur à 28 jours (1,1 % avec un délai inférieur à 26 jours).

Parmi les 162 patients suivis à 24 mois, 82,7 % des patients ont reçu les trois premières injections dans un délai de 3 mois. Le délai après ces trois premières injections a augmenté progressivement pour passer de 50,2 (\pm 24,2) jours à 6 mois à 68,3 (\pm 58,9) jours à 24 mois.

Au cours des 3 premiers mois de suivi, 64,8 % des injections ont été réalisées de façon systématique (correspondant aux 3 premières injections à un mois d'intervalle) et 33,4 % ont eu pour motif une « MAVC maximale non atteinte ».

Après 6 mois de suivi, les injections étaient réalisées en majorité (54,1 %) pour « MAVC maximale non atteinte ». Après 6 mois, cette proportion a diminué (17,7 % à 24 mois) pour laisser place progressivement aux injections pour « nouvelle baisse d'acuité visuelle » (11,3 % à 24 mois) ou « récurrence de l'œdème maculaire » (20,2 %). Les injections pour motif « Treat and extend » ont progressé au cours du temps passant de 3,1 % à 9 mois à 27,4 % à 24 mois.

Motif d'interruption du traitement par LUCENTIS :

Au cours des 24 mois de suivi, 139/162 yeux étudiés (85,8 %) ont fait l'objet d'une interruption des injections de LUCENTIS. Le nombre moyen d'interruption de traitement par œil étudié a été de 1,4 (médiane de 1,0) au cours des 24 mois de suivi.

Les principales raisons pour la 1^{ère} interruption du traitement ont été une MAVC maximale atteinte (41,0 %), une résolution de l'œdème maculaire (33,1 %) et une absence d'amélioration de la MAVC (9,4 %). Un résultat similaire a été observé pour l'ensemble des interruptions de traitement avec un motif « MAVC maximale atteinte » dans 35,0 % des cas, « résolution de l'œdème maculaire » dans 34,5 % des cas et un motif « pas d'amélioration de la MAVC » dans 7,6 % des cas.

Prise en charge médicamenteuse :

Parmi les 162 patients suivis pendant 24 mois :

- 113 patients (69,8 %) ont été traités uniquement par ranibizumab dont 10 (8,8 %) ont été traités en continu (délai entre 2 injections < 3 mois) ;
- 49 patients ont arrêté le traitement par ranibizumab pour un autre traitement, dont 25 (15,4 %) pour la dexaméthasone, 22 (13,6 %) pour l'aflibercept et 2 (1,2 %) pour la triamcinolone ;
- 13 patients ont eu au moins un autre traitement après un premier changement de traitement et 6 patients ont reçu à nouveau le ranibizumab après un premier changement de traitement ;
- 21 patients (13,0 %) ont eu au moins un traitement par laser maculaire (en moyenne 1,4 traitement) et 48 patients (30,0 %) ont eu un traitement laser PPR.

4.4.4 Etude observationnelle LUMINOUS

L'étude LUMINOUS a été mise en place à la demande de l'EMA dans le cadre des mesures post autorisation de mise sur le marché.

Cette étude avait pour principaux objectifs de décrire la tolérance à long terme et l'efficacité du ranibizumab en vie réelle selon les pratiques cliniques locales dans toutes les indications de l'AMM (DMLA, OMD, OM-OBVR et OM-OVCR et NVC-MF). Les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques du traitement et la qualité de vie des patients en vie réelle pour ces indications.

4.4.4.1 Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective internationale d'une durée de 5 ans réalisée chez des patients traités par ranibizumab quelle que soit l'indication de l'AMM pour laquelle ils sont traités. Les patients devaient avoir un suivi minimum d'un an et étaient traités selon les pratiques locales.

Au total, 494 centres devant inclure au moins un patient ont été recrutés situés dans 43 pays différents de l'Union Européenne (dont la France) ou hors Union Européenne.

Les patients devaient être recrutés entre le 21 mars 2011 et le 27 avril 2016.

Les patients inclus pouvaient avoir un antécédent de traitement par ranibizumab, être en cours de traitement ou débiter un traitement par ranibizumab.

Ils ne devaient pas avoir eu de traitement systémique par anti-VEGF dans les 90 jours précédant l'inclusion et ne devaient pas avoir eu de traitement oculaire par un anti-VEGF autre que le ranibizumab dans le mois précédant l'inclusion.

Critères de jugement principaux :

- l'efficacité évaluée par la MAVC et l'ECR ;
- la tolérance oculaire et non-oculaire

Les résultats d'acuité visuelle ont été obtenus à l'aide des échelles d'acuité visuelles utilisées selon les pratiques locales et convertis selon l'échelle ETDRS.

En cas de traitement par ranibizumab avant l'inclusion, la mesure de référence était celle à la date d'entrée dans l'étude.

Critères de jugement secondaires :

- la qualité de vie évaluée sur l'échelle NEI VFQ-25
- caractéristiques du traitement (œil traité, raison du traitement, dosage, arrêt du traitement et causes de l'arrêt du traitement).

Il a été planifié d'inclure 30 000 patients toutes indications confondues sans calcul formel de l'échantillon. Toutefois, il a été estimé qu'un échantillon de 10 000 patients apportait une précision de 0,3 lettres ETDRS à l'IC 95 % pour la variation moyenne de la MAVC à 24 mois par rapport à l'inclusion sur la base des résultats de l'étude SECURE et en tenant compte un pourcentage d'arrêt de l'étude de 11 %.

Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population des patients inclus et ayant au moins une mesure réalisée à l'entrée dans l'étude.

La tolérance a été étudiée sur la population des patients ayant reçu au moins une dose de ranibizumab.

Des analyses en sous-groupes ont été prévues en fonction de l'indication, d'un antécédent de traitement ou non et de la durée de traitement et des caractéristiques du traitement.

4.4.4.2 Résultats

► Effectifs des patients inclus

Un total de 28 436 patients a été inclus dont 8 144 patients naïfs de traitement, 20 235 patients déjà traités par ranibizumab et 1759 patients déjà traités avec un autre traitement oculaire.

La majorité n'a été traitée que pour un œil (74 %).

Parmi ces patients, 15 598 (52 %) ont arrêté l'étude prématurément. Les raisons principales d'arrêt du traitement ont été un changement de traitement pour un autre anti-VEGF que le ranibizumab (18 %), les patients perdus de vue (15 %), l'absence de nécessité de poursuivre le traitement (5 %) et le décès (4 %).

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément a été de :

- 1^{ère} année : 6 315 sur 30 106 patients (21,0 %)
- 2^{ème} année : 9 892 sur 22 757 patients (43,5 %)
- 3^{ème} année : 5 748 sur 10 113 patients (56,6 %)
- 4^{ème} année : 1 399 sur 2 219 patients (63 %).

Les patients inclus étaient atteints majoritairement d'une DMLA.

Répartition des patients en fonction de l'indication du traitement :

DMLA : 21 307 patients (74,9 %)

OMD : 4 566 patients (16,1 %)

OM-OBVR : 1 294 patients (4,6 %)

OM-OVCR : 1 008 patients (3,5 %)

NVC-MP : 261 patients (0,9 %)

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

DMLA :

Les patients atteints de DMLA étaient âgés de 77,4 ans en moyenne, les femmes étant les plus représentées (57,7 %).

Le diagnostic datait de 588 jours en moyenne. Les patients avaient une acuité visuelle moyenne de 54,6 lettres et l'ECR moyenne était de 304,4 µm.

Des NVC étaient présentes chez 85 % des patients, de type majoritairement visible chez 33 % des patients. Un décollement de l'épithélium pigmentaire était présent chez 42 % des patients. Les vasculopathies choroïdiennes polypoïdales étaient minoritaires (7 %) ainsi que les proliférations angiomateuses rétinienne (4 %).

Un antécédent oculaire a été rapporté pour 36,4 % des yeux pour le 1^{er} œil traité (24,2 % pour les yeux naïfs de traitement et 41,4 % pour les yeux déjà traités par ranibizumab et 26,2 % pour les yeux déjà traités avec un autre traitement oculaire).

OMD :

Les patients atteints d'OMD étaient âgés de 64,1 ans, les hommes étant les plus représentés (57,2 %)

Le diagnostic datait de 645 jours en moyenne. Les patients avaient une acuité visuelle moyenne de 57,8 lettres et l'ECR était de 401,6 µm.

Un antécédent oculaire a été rapporté pour 42,2 % des yeux pour le 1^{er} œil traité (27,6 % pour les yeux naïfs de traitement et 48,0 % pour les yeux déjà traités par ranibizumab et 43,1 % pour les yeux déjà traités avec un autre traitement oculaire).

OM-OBVR :

Les patients atteints d'OM-OBVR étaient âgés de 69,4 ans en moyenne, le sexe ratio étant équilibré (49,3 % d'hommes et 50,7 % de femmes).

Le diagnostic datait de 439 jours en moyenne. Les patients avaient une acuité visuelle moyenne de 55,7 lettres et l'ECR moyenne était de 389,8 µm.

Un antécédent oculaire a été rapporté pour 38,0 % des yeux pour le 1^{er} œil traité (27,4 % pour les yeux naïfs de traitement et 43,7 % pour les yeux déjà traités par ranibizumab et 36,0 % pour les yeux déjà traités avec un autre traitement oculaire). Il s'agissait principalement de DMLA exsudative (9,9 %), de chirurgie de la cataracte (9,1 %) et de cataracte (8,0 %).

OM-OVCR :

Les patients atteints d'OM-OVCR étaient âgés de 69,7 ans en moyenne, les hommes étant les plus représentés (58,5 %).

Le diagnostic datait de 392 jours en moyenne. Les patients avaient une acuité visuelle moyenne de 44,7 lettres et l'ECR moyenne était de 463,5 µm.

Un antécédent oculaire a été rapporté pour 38,9 % des yeux pour le 1^{er} œil traité (25,7 % pour les yeux naïfs de traitement et 47,5 % pour les yeux déjà traités par ranibizumab et 34,7 % pour les yeux déjà traités avec un autre traitement oculaire). Il s'agissait principalement de rétinopathie diabétique (21,0 %), œdème de la rétine diabétique (10,1 %), de chirurgie de la cataracte (9,1 %), d'œdème maculaire (8,6 %) et de cataracte (8,5 %).

NVC-MF :

Les patients atteints de NVC-MP étaient âgés de 58,4 ans en moyenne, les femmes étant très majoritaires (70,7 %).

Le diagnostic datait de 607 jours en moyenne. Les patients avaient une acuité visuelle moyenne de 55,0 lettres et l'ECR moyenne était de 316,9 µm.

Un antécédent oculaire a été rapporté pour 43,4 % des yeux pour le 1^{er} œil traité (48,1 % pour les yeux naïfs de traitement et 38,9 % pour les yeux déjà traités par ranibizumab et 63,4 % pour les yeux déjà traités avec un autre traitement oculaire). Il s'agissait principalement de myopie (13,5 %), chirurgie de la cataracte (11,8 %) et de cataracte (6,4 %).

► Exposition au ranibizumab du 1^{er} œil traité au cours du suivi et arrêt du traitement en fonction de l'indication

DMLA :

Le nombre moyen d'injections de ranibizumab a été 1,8 injection/patient au cours des trois premiers mois de suivi et de 7,3 injections/patient au cours des 5 ans de suivi (6,4 injections/patient chez les naïfs de traitement, 7,7 injections/patient chez les patients déjà traités par ranibizumab et 5,8 injections/patient chez les patients déjà traités par un autre traitement que le ranibizumab).

La durée moyenne d'exposition a été de 472,6 jours. Les injections étaient espacées de 12,07 (± 10,48) semaines en moyenne.

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement par ranibizumab au cours du suivi a été de 50,0 %. Les principales raisons de l'arrêt du traitement ont été la décision de l'ophtalmologiste (22,6 %), le changement du traitement pour un autre anti-VEGF (21,6 %), la décision du patient (14,0 %), l'absence de nécessité de poursuivre le traitement (5,9 %) et un événement indésirable (4,4 %).

OMD :

Le nombre moyen d'injections de ranibizumab a été 2,0 injections/patient au cours des trois premiers mois de suivi et de 5,8 injections/patient au cours des 5 ans de suivi (5,3 injections/patient chez les naïfs de traitement, 5,7 injections/patient chez les patients déjà traités par ranibizumab et 6,2 injections/patient chez les patients déjà traités par un autre traitement que le ranibizumab).

La durée moyenne d'exposition a été de 351,6 jours. Les injections étaient espacées de 11,28 (± 9,43) semaines en moyenne.

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement par ranibizumab au cours du suivi a été de 38,4 %. Les principales raisons de l'arrêt du traitement ont été la décision de l'ophtalmologiste (12,4 %), le changement du traitement pour un autre anti-VEGF (11,3 %), la décision du patient (10,3 %), l'absence de nécessité de poursuivre le traitement (7,3 %) et une efficacité insuffisante (5,5 %).

OM-OBVR :

Le nombre moyen d'injections de ranibizumab a été 1,9 injection/patient au cours des trois premiers mois de suivi et de 5,6 injections/patient au cours des 5 ans de suivi (5,1 injections/patient chez les naïfs de traitement, 5,7 injections/patient chez les patients déjà traités par ranibizumab et 6,4 injections chez les patients déjà traités par un traitement autre que le ranibizumab).

La durée moyenne d'exposition a été de 317,7 jours. Les injections étaient espacées de 10,47 (\pm 8,56) semaines en moyenne.

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement par ranibizumab au cours du suivi a été de 31,0 %. Les principales raisons de l'arrêt du traitement ont été la décision du patient (9,4 %), la décision de l'ophtalmologiste (8,1 %), le changement de traitement pour un autre anti-VEGF (6,5 %) et l'absence de nécessité de poursuivre le traitement (6,5 %).

OM-OVCR :

Le nombre moyen d'injections de ranibizumab a été 2,0 injection/patient au cours des trois premiers mois de suivi et de 5,9 injections/patient au cours des 5 ans de suivi (5,8 injections/patient chez les naïfs de traitement, 5,8 injections/patient chez les patients déjà traités par ranibizumab et 6,7 injections/patient chez les patients déjà traités par un traitement autre que le ranibizumab).

La durée moyenne d'exposition a été de 323,5 jours. Les injections étaient espacées de 10,57 (\pm 9,16) semaines en moyenne.

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement par ranibizumab au cours du suivi a été de 38,0 %. Les principales raisons de l'arrêt du traitement ont été la décision de l'ophtalmologiste (11,6 %), le changement de traitement pour un autre anti-VEGF (10,88 %), la décision du patient (11,0 %), l'absence de nécessité de poursuivre le traitement (7,0 %) et une efficacité insuffisante (6,5 %).

NVC-MF :

Le nombre moyen d'injections de ranibizumab a été 1,5 injection/patient au cours des trois premiers mois de suivi et de 3,0 injections/patient au cours des 3 ans de suivi (3,3 injections/patient chez les naïfs de traitement, 2,6 injections/patient chez les patients déjà traités par ranibizumab et 5,3 injections/patient chez les patients déjà traités par un traitement autre que le ranibizumab).

La durée moyenne d'exposition a été de 218,4 jours. Les injections étaient espacées de 15,27 (\pm 14,39) semaines en moyenne.

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement par ranibizumab au cours du suivi a été de 20,2 %. Les principales raisons de l'arrêt du traitement ont été l'absence de nécessité de poursuivre le traitement (7,1 %), la décision du patient (5,7 %) et la décision de l'ophtalmologiste.

► Critères de jugement principaux d'efficacité : variation de la MAVC par rapport à l'inclusion et de l'ECR

DMLA :

Chez les patients naïfs de traitement (n = 6241) :

- La MAVC moyenne à l'inclusion était de 49,7 lettres (n = 5 797). Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié en moyenne de :
 - +4,9 lettres à 3 mois (n = 4 949)
 - +3,1 lettres à 12 mois (n = 3 477)
 - +0,2 lettres à 24 mois (n = 2 024)
 - -2,0 lettres à 48 mois (n = 67).

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 21,1 % à 12 mois, 20,3 % à 24 mois, 20,9 % à 36 mois et 25,3 % à 48 mois.

- ▶ L'ECR moyenne à l'inclusion était de 365,7 μm (n = 4 590). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :
 - -72,3 μm à 12 mois (n = 2 381)
 - -73,5 μm à 24 mois (n = 1 317)
 - -77,4 μm à 36 mois (n = 325)
 - -83,4 μm à 48 mois (n = 37).

Chez les patients déjà traités par ranibizumab (n = 16 167) :

- ▶ La MAVC moyenne était de 56,5 lettres à l'inclusion (n = 15 165). Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié en moyenne de :
 - +0,2 lettres à 3 mois (n = 13 123)
 - -1,6 lettres à 12 mois (n = 10 168)
 - -3,8 lettres à 24 mois (n = 5 964)
 - -6,4 lettres à 48 mois (n = 509).

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 6,9 % à 12 mois, 7,3 % à 24 mois, 5,8 % à 36 mois et 5,3 % à 48 mois.

- ▶ L'ECR moyenne à l'inclusion était de 279,4 μm (n = 11 639). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :
 - -4,5 μm à 12 mois (n = 7 004)
 - -4,8 μm à 24 mois (n = 3 889)
 - +200,6 ($\pm 7978,2$) μm à 36 mois (n = 1 567) : valeur aberrante
 - -3,7 μm à 48 mois (n = 357).

Chez les patients déjà traités par un autre traitement que le ranibizumab (n = 309) :

- ▶ La MAVC moyenne à l'inclusion était de 54,0 lettres. Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié de :
 - +2,3 lettres à 3 mois (n = 234),
 - +2,3 lettres à 12 mois (n = 164)
 - +0,7 lettres à 24 mois (n = 78)
 - -0,3 lettres à 36 mois (n = 23).

La valeur à 48 mois ne porte que sur un patient.

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 21,3 % à 12 mois, 20,5 % à 24 mois, 21,7 % à 36 mois.

- ▶ L'ECR moyenne à l'inclusion était de 348,4 μm (n = 225). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :
 - -49,2 μm à 12 mois (n = 126)
 - -51,9 μm à 24 mois (n = 54)
 - -34,7 μm à 36 mois (n = 15)
- La valeur à 48 mois ne porte que sur un patient.

OMD :

Chez les patients naïfs de traitement (n = 1063) :

- ▶ La MAVC moyenne à l'inclusion était de 56,3 lettres (n = 926). Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié en moyenne de :
 - +4,3 lettres à 3 mois (n = 749)
 - +3,1 lettres à 12 mois (n = 519)
 - +0,3 lettres à 24 mois (n = 207)
 - +2,3 lettres à 36 mois (n = 27).

La valeur à 48 mois ne porte que sur un patient.

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 19,8 % à 12 mois, 15,5 % à 24 mois, 22,2 % à 36 mois.

- L'ECR moyenne à l'inclusion était de 420,0 µm (n = 1 063). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :
- -73,3 µm à 12 mois (n = 343)
 - -82,8 µm à 24 mois (n = 150)
 - -45,0 µm à 36 mois (n = 14)

Chez les patients déjà traités par ranibizumab (n = 2 519) :

- La MAVC moyenne à l'inclusion était de 59,3 lettres (n = 2 223). Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié en moyenne de :
- +1,4 lettres à 3 mois (n = 1 877)
 - +1,6 lettres à 12 mois (n = 1 470)
 - +0,24 lettres à 24 mois (n = 383)
 - -3,2 lettres à 36 mois (n = 51).

La valeur à 48 mois ne porte que sur 3 patients.

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 10,3 % à 12 mois, 12,8 % à 24 mois, 13,7 % à 36 mois.

- L'ECR moyenne à l'inclusion était de 372,5 µm (n = 1 479). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :
- -32,4 µm à 12 mois (n = 828)
 - -56,2 µm à 24 mois (n = 222)
 - -71,7 µm à 36 mois (n = 42)

La valeur à 48 mois ne porte que sur 2 patients.

Chez les patients déjà traités par un autre traitement que le ranibizumab (n = 1 128) :

- La MAVC moyenne à l'inclusion était de 56,0 lettres. Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié de :
- +4,2 lettres à 3 mois (n = 897)
 - +3,4 lettres à 12 mois (n = 676)
 - +3,2 lettres à 24 mois (n = 338)
 - +4,0 lettres à 36 mois (n = 54).

La valeur à 48 mois ne porte que sur 3 patients.

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 15,4 % à 12 mois, 21,6 % à 24 mois, 16,7 % à 36 mois.

- L'ECR moyenne à l'inclusion était de 437,0 µm (n = 834). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :
- -93,6 µm à 12 mois (n = 438)
 - -102,4 µm à 24 mois (n = 217)
 - -143,4 µm à 36 mois (n = 34)

La valeur à 48 mois ne porte que sur 3 patients.

OM-OBVR :

Chez les patients naïfs de traitement (n = 405) :

- La MAVC moyenne à l'inclusion était de 52,0 lettres (n = 362). Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié en moyenne de :
- +10,4 lettres à 3 mois (n = 312)
 - +11,4 lettres à 12 mois (n = 194)
 - +6,3 lettres à 24 mois (n = 67)
 - +11,1 lettres à 36 mois (n = 7).

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 42,3 % à 12 mois, 38,8 % à 24 mois et 57,1 % à 36 mois (n = 7).

- L'ECR moyenne à l'inclusion était de 457,1 µm (n = 834). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :

- -149,5 µm à 12 mois (n = 111)
- -163,2 µm à 24 mois (n = 36)
- -232,6 µm à 36 mois (n = 5)

La valeur à 48 mois ne porte que sur 1 patient.

Chez les patients déjà traités par ranibizumab (n = 797) :

▮ La MAVC moyenne à l'inclusion était de 58,7 lettres (n = 690). Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié en moyenne de :

- +2,1 lettres à 3 mois (n = 602)
- +2,9 lettres à 12 mois (n = 451)
- +2,1 lettres à 24 mois (n = 102)
- +6,3 lettres à 36 mois (n = 14).

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 13,7 % à 12 mois, 15,7 % à 24 mois et 22,2 % à 36 mois.

▮ L'ECR moyenne à l'inclusion était de 337,7 µm (n = 479). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :

- -20,2 µm à 12 mois (n = 295)
- -15,3 µm à 24 mois (n = 72)
- -37,3 µm à 36 mois (n = 15)

La valeur à 48 mois ne porte que sur 2 patients.

Chez les patients déjà traités par un autre traitement que le ranibizumab (n = 164)

▮ La MAVC moyenne à l'inclusion était de 50,4 lettres. Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié de :

- +4,7 lettres à 3 mois (n = 132)
- +4,0 lettres à 12 mois (n = 99)
- +0,4 lettres à 24 mois (n = 44)
- -1,0 lettre à 36 mois (n = 6).

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 21,2 % à 12 mois, 20,5 % à 24 mois, 33,3 % à 36 mois (n = 6).

▮ L'ECR moyenne à l'inclusion était de 449,6 µm (n = 105). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :

- -89,8 µm à 12 mois (n = 54)
- -120,4 µm à 24 mois (n = 16)

La valeur à 36 mois ne porte que sur 2 patients.

OM-OVCR :

Chez les patients naïfs de traitement (n = 327) :

▮ La MAVC moyenne était de 40,6 lettres à l'inclusion (n = 294). Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié en moyenne de :

- +11,7 lettres à 3 mois (n = 260)
- +10,2 lettres à 12 mois (n = 152)
- +7,3 lettres à 24 mois (n = 48)
- +17,6 lettres à 36 mois (n = 9).

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 43,2 % à 12 mois, 27,1 % à 24 mois et 55,6 % à 36 mois (n = 9).

▮ L'ECR moyenne à l'inclusion était de 551,5 µm (n = 224). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :

- -176,4 µm à 12 mois (n = 101)
- -186,0 µm à 24 mois (n = 32)
- -257,1 µm à 36 mois (n = 7)

Chez les patients déjà traités par ranibizumab (n = 577) :

▀ La MAVC moyenne était de 49,5 lettres à l'inclusion (n = 492). Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié en moyenne de :

- +1,4 lettres à 3 mois (n = 399)
- +1,2 lettres à 12 mois (n = 297)
- +1,9 lettres à 24 mois (n = 71)
- -1,6 lettre à 36 mois (n = 14).

La valeur à 48 mois ne porte que sur un patient.

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 19,9 % à 12 mois, 26,8 % à 24 mois et 28,6 % à 36 mois.

▀ L'ECR moyenne à l'inclusion était de 393,3 μm (n = 341). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :

- -49,0 μm à 12 mois (n = 192)
- -97,7 μm à 24 mois (n = 45)
- +6,1 μm à 36 mois (n = 11)

La valeur à 48 mois ne porte que sur 2 patients. Les écarts types sont très importants pour ces valeurs (> 200 μm .)

Chez les patients déjà traités par un autre traitement que le ranibizumab (n = 144) :

▀ La MAVC moyenne à l'inclusion était de 35,9 lettres (n = 127). Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié de :

- +7,0 lettres à 3 mois (n = 113),
- +5,6 lettres à 12 mois (n = 90),
- +3,4 lettres à 24 mois (n = 41)
- -7,5 lettres à 36 mois (n = 4).

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 33,3 % à 12 mois, 31,2 % à 24 mois.

▀ L'ECR moyenne à l'inclusion était de 337,7 μm (n = 91). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :

- -157,4 μm à 12 mois (n = 51)
- -231,1 μm à 24 mois (n = 19)

La valeur à 36 mois ne porte que sur 2 patients. Les écarts-types sont très importants pour ces valeurs (> 160 μm .)

NVC-MF :

Chez les patients naïfs de traitement (n = 108) :

▀ La MAVC moyenne était de 50,8 lettres à l'inclusion (n = 96). Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié en moyenne de :

- +10,0 lettres à 3 mois (n = 85)
- +9,4 lettres à 12 mois (n = 61)
- 0,0 lettres à 24 mois (n = 9).

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 44,3 % à 12 mois et 22,2 % à 24 mois.

▀ L'ECR moyenne à l'inclusion était de 327,2 μm (n = 79). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :

- -50,6 ($\pm 116,2$) μm à 12 mois (n = 39)
- -49,0 μm à 24 mois (n = 7)

Chez les patients déjà traités par ranibizumab (n = 175) :

▀ La MAVC moyenne était de 58,0 lettres à l'inclusion (n = 167). Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié en moyenne de :

- +2,0 lettres à 3 mois (n = 144)

- +1,6 lettres à 12 mois (n = 122)
- -1,5 lettre à 24 mois (n = 15).

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 14,8 % à 12 mois et 13,3 % à 24 mois.

- ▶ L'ECR moyenne à l'inclusion était de 312,4 μm (n = 131). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :
 - -18,4 μm à 12 mois (n = 76)
 - -11,1 μm à 24 mois (n = 19)
 Les écarts-types sont très importants pour ces valeurs ($>110 \mu\text{m}$).

Chez les patients déjà traités par un autre traitement que le ranibizumab (n = 14) :

- ▶ La MAVC moyenne à l'inclusion était de 46,5 lettres (n = 12). Par rapport à cette valeur, la MAVC a varié de :
 - +6,5 lettres à 3 mois (n = 11)
 - +3,5 lettres à 12 mois (n = 10)
 La valeur à 24 mois ne porte que sur 2 patients.
 Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 30,0 % à 12 mois.
- ▶ L'ECR moyenne à l'inclusion était de 294,4 μm (n = 10). Par rapport à cette valeur, l'ECR a varié en moyenne de :
 - -61,0 μm à 12 mois (n = 5)
 La valeur à 24 mois ne porte que sur 2 patients.

▶ Tolérance

Événements indésirables oculaires :

Pour l'ensemble des indications, le pourcentage d'yeux ayant eu un EI oculaire considéré comme lié au traitement a été 3,2 %. Il s'agissait principalement de douleur oculaire (0,6 %), augmentation de la PIO (0,6 %), hémorragie conjonctivale (0,5 %), corps flottants vitréens (0,5 %).

Événements indésirables non-oculaires :

Pour l'ensemble des indications, le pourcentage de patients ayant eu un EI considéré comme lié au traitement a été très faible (0,9 %). Le plus fréquent a été un accident vasculaire cérébral (0,2 %). Les autres EI non-oculaires considérés comme liés au traitement ont eu une fréquence inférieure à 0,1 %.

1.1.1.1 Conclusion de l'étude LUMINOUS

Les résultats de l'étude LUMINOUS ont montré que LUCENTIS était majoritairement prescrit dans la DMLA exsudative (75 % des patients inclus) et dans l'OMD (16 %).

La durée de suivi a été plus importante pour les patients traités par LUCENTIS pour une DMLA exsudative (472 jours versus environ 320 jours pour l'OMD et les occlusions veineuses rétinienne). Le suivi a été plus long pour les patients traités pour une NVC-MF, toutefois, dans cette indication, les patients ont été inclus plus tardivement dans l'étude.

Les trois premiers mois, les patients ont reçu en moyenne environ 2 injections/patient (1,8 pour la DMLA, 2,0 pour l'OMD, 1,9 pour les OM-OBVR, 2,0 pour les OM-OVCR), excepté les patients traités pour un NVC-MF qui ont reçu en moyenne 1,5 injection/patient).

Au cours des 5 ans de suivi, le nombre moyen d'injections/patient a été plus important pour les patients traités par DMLA (7,7 injections/patient versus 5,7 injections/patient dans l'OMD et les OM-OBVR et 5,8/patient dans les OM-OVCR). Au cours des 3 ans de suivi des patients traités pour une NVC-MF, le nombre d'injections moyen a été de 3 injections.

Conformément au RCP, le délai moyen d'au moins 4 semaines a été respecté avec un délai moyen de 10 à 12 semaines pour la DMLA, l'OMD et les occlusions veineuses rétinienne et de 15 semaines pour les patients atteints de NVC-MF.

La moitié des patients environ ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude, principalement sur la décision de l'ophtalmologiste, la modification du traitement pour changer de traitement anti-VEGF et la décision du patient. Cependant, l'absence de motif précis motivant la décision de

l'ophtalmologiste ou du patient ne permet pas de faire l'analyse de ces résultats. Par ailleurs, l'arrivée d'un 2^{ème} anti-VEGF sur le marché au cours de l'étude a pu influencer la décision de changer de traitement.

En termes d'efficacité (acuité visuelle et ECR), les résultats ont montré une quantité d'effet plus importante chez les patients naïfs de tout traitement et chez ceux déjà traités par un traitement oculaire autre que le ranibizumab par rapport à ceux déjà traités par ranibizumab. En effet, l'effet du ranibizumab n'est pas continu au cours du temps, par conséquent, les patients déjà sous traitement ne peuvent obtenir une quantité d'effet supplémentaire.

Chez les patients naïfs de traitement, les gains d'acuité visuels les plus importants ont été obtenus chez ceux traités pour une occlusion veineuse rétinienne ou une NVC-MF (environ +10 lettres versus \leq + 5 lettres dans la DMLA). Ces résultats sont cohérents avec ceux des études cliniques. Les effets observés après 3 mois se maintiennent jusqu'à 24 mois. Au-delà, les effets sont difficilement interprétables du fait d'un nombre réduit de patients encore sous traitement après 36 et 48 mois de suivi.

Chez les patients atteints de DMLA, comme dans les études, le ranibizumab a permis de ralentir de déclin progressif de l'acuité visuelle liée à la DMLA et d'obtenir un gain significatif d'acuité visuelle chez certains patients (gain \geq 15 lettres chez 20 à 25 % des patients au cours du suivi).

Dans l'ensemble des indications, la tolérance a été conforme au profil de tolérance décrit dans le RCP.

4.4.5 Données de prescription de EPPM

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2018), le nombre de prescriptions de LUCENTIS est estimé à 257 731 dont 213 245 prescriptions pour la présentation en seringue préremplie et 44 486 prescriptions pour la solution injectable en flacon.

LUCENTIS a été majoritairement prescrit dans la DMLA (67 % des prescriptions pour la présentation en seringue préremplie et 91 % des prescriptions pour la solution injectable en flacon).

04.5 Stratégie thérapeutique

Dans son avis du 21 juin 2017, la Commission de la transparence a rendu un avis sur la place des anti-VEGF dans la stratégie thérapeutique de la DMLA néovasculaire suite à une saisine de la Direction de la sécurité sociale. Les anti-VEGF en injections intravitréennes sont les traitements de première intention de la DMLA exsudative rétrofovéolaire. Ils permettent de stabilisation voire d'améliorer la vision des patients.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/11/2012 pour les indications dans la baisse visuelle secondaire à l'OMD et dans la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OM-OBVR ou OM-OVCR) et celle du 04/12/2013 pour l'indication dans la myope forte, la place de LUCENTIS dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Depuis l'avis d'inscription de LUCENTIS (avis du 21/02/2018) dans le traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la place de LUCENTIS dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 21/11/2012 et du 04/12/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 DMLA

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

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

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

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, LUCENTIS, en tant qu'anti-VEGF, est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la DMLA exsudative rétrofovéolaire.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste important dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.

5.1.2 OMD

► L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.

► Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► La photocoagulation au laser est le traitement de référence de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. En l'absence, de données à long terme et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, LUCENTIS est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

► Il existe une alternative thérapeutique (EYLEA).

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, LUCENTIS en tant qu'anti-VEGF est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans le traitement de la baisse visuelle inférieure ou égale à 5/10

consécutives à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

- Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.
- Il reste insuffisant dans les autres cas pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

5.1.3 OM-OBVR et OM-OVCR

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

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

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Au même titre qu'EYLEA et AVASTIN (dans le cadre d'une RTU), cette spécialité est un traitement de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (EYLEA et AVASTIN).

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, LUCENTIS en tant qu'anti-VEGF, est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des néovascularisations choroïdiennes secondaires à une OVR ou une OBVR.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR.

5.1.4 NVC secondaire à une myopie forte

► Les complications néovasculaires de la myopie forte sont parmi les plus brutales d'apparition et peuvent être responsables d'un handicap important dû à la perte de la vision centrale. Ce handicap a d'autant plus de conséquences qu'il survient souvent chez des patients en âge de travailler.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Des données complémentaires sont nécessaires sur l'efficacité et la tolérance à long terme et sur l'efficacité du ranibizumab chez les patients traités précédemment par VISUDYNE ou photocoagulation au laser.

► Cette spécialité est un traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation secondaire à la myopie forte.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, LUCENTIS en tant qu'anti-VEGF, est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des néovascularisations choroïdiennes secondaire à une myopie forte.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/mL, solution injectable, reste important dans « le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte ».

5.1.1 NVC secondaire à toute autre cause que la myopie forte et la DMLA

► La survenue de néovascularisation choroïdienne (NVC) entraîne une baisse progressive et irréversible de l'acuité visuelle, en particulier centrale, qui peut aller jusqu'à la cécité de façon plus ou moins rapide selon les causes de NVC.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ayant l'AMM dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte. Différentes approches, médicales (photocoagulation laser, photothérapie dynamique) ou chirurgicales, sont utilisées pour traiter la NVC secondaire à d'autres pathologies que la myopie forte ou que la DMLA, mais ont une efficacité mal documentée dans cette indication.

► LUCENTIS est un traitement de première intention du traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'intérêt de santé publique n'est pas modifiée : LUCENTIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des néovascularisations choroïdiennes secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou la DMLA.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS reste important dans le « traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la dégénérescence maculaire liée à l'âge ».

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

► **DMLA** : traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les autres cas.

► **OMD** : traitement de la baisse visuelle secondaire à un œdème maculaire diabétique chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les autres cas.

► **OBVR et OVCR** : traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou une occlusion de la veine centrale de la rétine.

▶ **Myopie forte** : traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une myopie forte.

▶ **NVC secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA** : traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

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

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement

▶ **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
21 février 2018***Date d'examen par la Commission : 10 janvier 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 24 janvier 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 21 février 2018.***ranibizumab****LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable**

B/ 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille(s) et seringue(s) polypropylène (CIP : 3400937810159)

B/ 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille (CIP : 3400930007839)

B/ 1 flacon de 0,23 ml (CIP : 3400927605482)

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 seringue préremplie de 0,165 ml (CIP : 3400927671197)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

| | |
|----------------------|---|
| Code ATC | S01LA04 (médicaments pour les troubles oculaires vasculaires) |
| Motif de l'examen | Extension d'indication |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication concernée | Traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la dégénérescence maculaire liée à l'âge¹. |

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

¹ Il s'agit d'un libellé redéfini à partir du libellé de l'AMM et en ayant exclu les indications déjà évaluées par la Commission.

| | |
|--|---|
| SMR | Important |
| ASMR | <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de LUCENTIS par rapport à des injections simulées sur la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée à 2 mois, - la quantité d'effet supplémentaire modérée et cliniquement pertinente, - l'absence de donnée robuste de morbidité oculaire au-delà de 2 mois et à moyen et long terme, - l'existence d'un besoin médical non couvert, <p>la Commission considère que LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.</p> |
| ISP | LUCENTIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Compte tenu de la quantité d'effet supplémentaire modérée de LUCENTIS démontrée après 2 mois de traitement selon un schéma de traitement PRN (<i>Pro Re Nata</i>) versus des injections simulées, sur la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée et en l'absence d'alternative médicamenteuse et de données sur les autres technologies de santé utilisées dans cette indication, LUCENTIS est un traitement de première intention dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.</p> |
| Recommandations | <p>► Conditionnements</p> <p>Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.</p> <p>La Commission recommande toutefois d'utiliser préférentiellement le conditionnement de solution injectable en seringue préremplie compte tenu du risque supplémentaire d'infections lié à la manipulation de la solution injectable.</p> |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | Date initiale (procédure centralisée) : 22/01/2007 Date de l'extension d'indication : 14/11/2016 Engagements dans le cadre de l'AMM : Plan de gestion des risques |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en Ophtalmologie Médicament d'exception |
| Classification ATC | S Organe sensoriel S01 Médicaments ophtalmologiques S01L Médicaments pour les troubles oculaires vasculaires S01LA Agents anti-néovascularisation oculaire S01LA04 ranibizumab |

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de LUCENTIS sur la liste des spécialités remboursées aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication suivante : traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Le principe actif de LUCENTIS, le ranibizumab, est un anti-VEGF.

Pour rappel, dans son avis du 4 décembre 2013, la Commission avait donné un avis favorable à l'inscription de LUCENTIS sur les deux listes de remboursement dans le traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une myopie forte avec un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à VISUDYNE².

La Commission a par ailleurs réexaminé LUCENTIS dans ses autres indications (voir rubrique « 08. Rappel des précédentes évaluations ») :

- traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)³.
- traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)⁴.
- traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)⁵.

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 4 décembre 2013. LUCENTIS. Extension d'indication Traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une myopie forte. [accédé le 20/11/2017] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/lucentis_pic_ei_myopieforte_avis2modifie14012014_ct13096.pdf

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 11 octobre 2017. Réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS, EYLEA et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme néovasculaire (humide) de la DMLA https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16200_DMLA_PIC_REEV_Avis3_CT16200&16091&16196.pdf [accédé le 20/11/2017]

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 2 décembre 2015. LUCENTIS. Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription dans traitement de la baisse visuelle due à l'OMD. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14867_LUCENTIS_PIC_EPI_Avis2_CT14867.pdf [accédé le 20/11/2017]

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. 21 janvier 2015. LUCENTIS. Réévaluation du SMR et de l'ASMR dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR ou un OVCR. [accédé le 20/11/2017] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/lucentis_pic_reev_avis2_modifie13022015_ct13967.pdf

Pour information, LUCENTIS a été pris en charge à titre dérogatoire à partir d'octobre 2011 et pour une durée de 3 ans, conformément à l'article L. 162-17-2-1 du Code de la Sécurité Sociale, dans une sous-partie de l'indication présentement évaluée, à savoir chez les patients atteints de pseudoxanthome élastique (PXE), avec présence de stries angioïdes compliquées de néovascularisation sous rétinienne rétro-fovéolaire ou juxta-fovéolaire responsables d'une baisse d'acuité visuelle (Avis de la HAS du 18 mai 2011)⁶.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les indications de LUCENTIS chez l'adulte sont les suivantes :

- « Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
- Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).»

Le présent avis concerne l'examen de la demande d'inscription de LUCENTIS dans le **traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA**. En effet, LUCENTIS a déjà été évalué dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte (avis de la Commission de la Transparence du 4 décembre 2013) et dans la DMLA^{2,3}.

04 POSOLOGIE

« Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

Posologie

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. [...]

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, LUCENTIS devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluoréscéine.

⁶ HAS. Avis pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations prévue à l'article L. 162-17-2-1. LUCENTIS dans le traitement du pseudoxanthome élastique. [accédé le 27/12/2017] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/lucentis_pxe_art_56.pdf

Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. [...]

Le traitement de la baisse visuelle due à une NVC doit être déterminé de façon individualisée pour chaque patient en se basant sur l'activité de la maladie. Certains patients pourront ne nécessiter qu'une injection au cours des 12 premiers mois, d'autres pourront nécessiter un traitement plus fréquent, y compris des injections mensuelles. Dans les NVC secondaires à une myopie forte (MF), seulement une ou deux injections pourront être nécessaires pour de nombreux patients au cours de la première année (voir rubrique 5.1 du RCP). [...]

Mode d'administration

Solution injectable en flacon

« Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

Le volume contenu dans le flacon (0,23 ml) étant plus important que la dose recommandée (0,05 ml), une partie du volume contenu dans le flacon doit être éliminée avant l'administration.

LUCENTIS doit être contrôlé visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration. [...]

Solution injectable en seringue préremplie

« Seringue préremplie à usage unique réservée à la voie intravitréenne.

La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 0,5 mg.

La totalité du volume extractible de la seringue préremplie (0,1 ml) ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage.

Pour éliminer les bulles d'air en même temps que l'excédent de médicament, pousser lentement le piston jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le trait de dose noir de la seringue (équivalent à 0,05 ml, soit 0,5 mg de ranibizumab).

LUCENTIS doit être contrôlé visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration. »

05 BESOIN MEDICAL⁷

La néovascularisation choroïdienne (NVC) se caractérise par la prolifération de néovaisseaux provenant de la choroïde, qui se développent au niveau de l'épithélium pigmentaire sous-rétinien et de l'espace sous-rétinien, et sont à l'origine d'hémorragies et de fuites liquidienne.

La survenue de NVC entraîne une baisse progressive et irréversible de l'acuité visuelle, en particulier centrale, qui peut aller jusqu'à la cécité de façon plus ou moins rapide selon les causes de NVC.

Les causes les plus fréquentes de NVC sont la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez les patients âgés et la myopie forte chez les patients de moins de 50 ans.

Une NVC peut survenir dans le cadre d'autres pathologies, de fréquence moindre (près de 40 % des cas globalement), chez le sujet jeune, notamment :

- dans des maladies rares telles que le pseudoxanthome élastique, la maladie de Paget, le syndrome d'Ehlers-Danlos ou la drépanocytose, la présence de stries angioïdes (zones étendues de rupture de la membrane de Bruch située entre l'épithélium pigmentaire rétinien et la choriocapillaire) peuvent se compliquer d'une NVC ; la bilatéralisation de l'atteinte est possible.

⁷ Cohen SY, Souied E, Quentel G. Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) ; Myopie et Etiologies de la Néovascularisation Choroïdienne. Ed. Lavoisier Msp. 2014. p255-274.

- les choroïdites multifocales correspondent à des uvéites bilatérales chroniques, retrouvées dans un contexte de myopie modérée, et sont caractérisées par des lésions blanches chorioretiniennes à l'emporte-pièce au pôle postérieur et en moyenne périphérie rétinienne ; elles sont typiquement diagnostiquées chez des femmes entre 30 et 50 ans.
 - les syndromes de pseudo-histoplasmoses sont caractérisés par des taches blanches du fond de l'œil, sans manifestation inflammatoire.
- Par ailleurs, près de 20 % des NVC sont idiopathiques.

Le traitement oculaire doit s'intégrer dans une prise en charge globale adaptée à la pathologie. A ce jour, aucun autre traitement médicamenteux n'a d'AMM dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à une NVC secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA et il n'existe aucune recommandation sur la stratégie thérapeutique. Pour rappel, LUCENTIS a été pris en charge à titre dérogatoire, à partir d'octobre 2011 et pour une durée de 3 ans, chez les patients atteints de pseudoxanthome élastique (PXE), avec présence de stries angioïdes compliquées de néovascularisation sous rétinienne rétro-fovéolaire ou juxta-fovéolaire responsables d'une baisse d'acuité visuelle. Différentes approches médicales (photocoagulation laser, photothérapie dynamique) ou chirurgicales, sont néanmoins actuellement utilisées pour traiter la NVC secondaire à d'autres pathologies que la myopie forte, et présentent une efficacité mal documentée dans cette indication. De plus, la vertéporfine utilisée dans la photothérapie dynamique n'a l'AMM que dans l'indication des NVC secondaires à une myopie forte ou une DMLA. Par ailleurs, pour certaines maladies, des mesures prophylactiques telles que l'éviction des situations à risque de traumatisme facio-orbitaire et la prise en charge des facteurs de risques cardio-vasculaires sont préconisées⁶.

Compte tenu de ces éléments, il existe un besoin médical non couvert dans la prise en charge de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe aucun comparateur médicamenteux ayant l'AMM dans le traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Différentes approches, médicales (photocoagulation laser, photothérapie dynamique) ou chirurgicales, sont utilisées pour traiter la NVC secondaire à d'autres pathologies que la myopie forte ou que la DMLA mais n'ont pas démontré d'efficacité thérapeutique dans cette indication⁶.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de LUCENTIS.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Actuellement LUCENTIS dispose d'une AMM et est pris en charge dans l'indication du traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une autre cause que la myopie forte ou que la DMLA dans l'Union Européenne.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

08.1 Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | Avis du 28 mars 2007 Primo-inscription |
| Indication | LUCENTIS est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). |
| SMR | Le service médical rendu par LUCENTIS est important dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire. En l'absence de données d'efficacité et de tolérance de LUCENTIS dans la DMLA exsudative extrafovéolaire, la commission ne peut se prononcer sur le service médical rendu par LUCENTIS dans ce type d'atteinte. |
| ASMR | LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans la prise en charge des patients atteints de DMLA avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire. |

Il est à noter que la place de LUCENTIS dans la stratégie thérapeutique de la DMLA a été redéfinie dans l'avis de réévaluation des spécialités LUCENTIS, EYLEA et AVASTIN du 11 octobre 2017³.

08.2 Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | Avis du 22 juin 2011 Extension d'indication |
| Indication | LUCENTIS est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). |
| SMR | Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, est important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Il est insuffisant dans les autres cas. |
| ASMR | Dans la mesure où l'on ne dispose pas de données sur le maintien à long terme de l'efficacité de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, en monothérapie sur l'acuité visuelle, il est considéré que cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. |

Les conclusions de la Commission n'ont pas été modifiées suite à l'examen de nouvelles données décrites dans l'avis du 2 décembre 2015⁴.

08.3 Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | Avis du 18 janvier 2012 Extension d'indication |
| Indication | LUCENTIS est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). |
| SMR | Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable est important. |
| ASMR | LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à Ozurdex® dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine. |

Les conclusions de la Commission n'ont pas été modifiées suite à la réévaluation du SMR et de l'ASMR dans l'avis du 21 janvier 2015⁵.

08.4 Traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte²

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | Avis du 4 décembre 2013 Extension d'indication |
| Indication | LUCENTIS est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte. |
| SMR | Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/mL, solution injectable, est important dans « le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte ». |
| ASMR | LUCENTIS 10 mg/mL, solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à Visudyne® dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte. |

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de sa demande d'inscription dans l'indication du traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA, le laboratoire a déposé les données issues :

- d'une étude de phase III versus une injection simulée (étude MINERVA),
- d'une étude observationnelle réalisée à la demande des autorités de santé dans le cadre de la prise en charge dérogatoire de LUCENTIS dans les NVC secondaires à un pseudoxanthome élastique (sous partie de l'indication évaluée dans le présent avis),
- d'une revue de la littérature effectuée par le laboratoire. Compte tenu des limites méthodologiques des études publiées, basées sur des séries de cas ou des études non-randomisées, ces données ne seront pas présentées^{8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21}.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude de phase III MINERVA

L'étude MINERVA est une étude randomisée, en double aveugle, comparative, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du ranibizumab 0,5 mg en injections intravitréennes PRN²² par rapport à des injections simulées, en termes d'efficacité chez des patients ayant une baisse de l'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une cause autre que la DMLA ou la myopie forte.

⁸ Tilleul J, Mimoun G, Querques G et al. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angioid streaks: Four-Year Follow-up. *Retina*. 2016;36:483-91.

⁹ Finger RP, Charbel Issa P, Hendig D et al. Monthly ranibizumab for choroidal neovascularizations secondary to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:695-703.

¹⁰ Shah M, Amoaku WM. Intravitreal ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks. *Eye (Lond)*. 2012;26:1194-8.

¹¹ Ladas ID, Kotsolis AI, Ladas DS et al. Intravitreal ranibizumab treatment of macular choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: one-year results of a prospective study. *Retina*. 2010;30:1185-9.

¹² Myung JS, Bhatnagar P, Spaide RF et al. Long-term outcomes of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Retina*. 2010;30:748-55.

¹³ Mimoun G, Tilleul J, Leys A et al. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:692-700.

¹⁴ Tian D, Yang J. Intravitreal injections of ranibizumab in treatment of idiopathic choroidal neovascularization. *Int J Clin Exp Med* 2016;9:3780-3784.

¹⁵ Shi X, Wei W, Zhang C. Intravitreal ranibizumab therapy versus photodynamic therapy for idiopathic choroidal neovascularization: a comparative study on visual acuity, retinal and choroidal thickness. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127:2279-85.

¹⁶ Kang HM, Koh HJ. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy versus photodynamic therapy for idiopathic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:713-9.

¹⁷ Erol MK, Ozdemir O, Coban DT et al. Ranibizumab treatment for choroidal neovascularization secondary to causes other than age-related macular degeneration with good baseline visual acuity. *Semin Ophthalmol*. 2014;29:108-13.

¹⁸ Troutbeck R, Bunting R, van Heerden A et al. Ranibizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to non-age-related macular degeneration causes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40:67-72.

¹⁹ Heier JS, Brown D, Ciulla T et al. Ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to causes other than age-related macular degeneration: a phase I clinical trial. *Ophthalmology*. 2011;118:111-8.

²⁰ Rouvas A, Petrou P, Douvali M et al. Intravitreal ranibizumab for the treatment of inflammatory choroidal neovascularization. *Retina*. 2011;31:871-9.

²¹ Chhablani J, Kozak I, Pichi F et al. Outcomes of treatment of choroidal neovascularization associated with central serous chorioretinopathy with intravitreal antiangiogenic agents. *Retina*. 2015;35:2489-97.

²² PRN : Pro Re Nata. Dans l'étude MINERVA, l'investigateur décidait de faire l'injection en fonction de l'activité de la maladie.

9.1.1.1 Méthodes

Les méthodes de l'étude MINERVA sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1. Méthodologie de l'étude MINERVA.

| | Etude MINERVA |
|--|---|
| Dates et lieux | Du 19/09/2013 au 11/11/2015. 60 centres dans 20 pays (Australie, Canada, République Tchèque, Danemark, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Italie, Espagne, Suisse, Pologne, Portugal, Slovaquie, Lettonie, Lituanie, Turquie, Russie, Pérou, Corée du Sud) |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 18 ans pour le groupe des adultes et entre 12 et 17 ans pour le groupe des adolescents ; - NVC secondaire active confirmée, quelle qu'en soit la cause (à l'exception de la DMLA néovasculaire ou de la myopie forte) ; la NVC ou ses séquelles devaient affecter la fovéa ; - ≥ 1 lésion liée à la NVC à localisation rétrofovéolaire, juxta-fovéolaire, extra-fovéolaire ou à la marge du disque optique ; - Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) comprise entre 24 et 83 lettres, mesurée à 4 mètres sur l'échelle ETDRS²³ (équivalent à 20/25 et 20/230 sur l'échelle de Snellen) ; - perte visuelle essentiellement due à la présence d'une NVC, évaluée sur les paramètres cliniques oculaires et par l'angiographie à la fluorescéine et/ou à l'OCT. <p>Un seul œil par patient était inclus : si les deux yeux d'un patient répondaient aux critères d'inclusion, seul l'œil jugé le plus approprié par l'investigateur pour l'étude (NVC avec lésions les plus caractéristiques) était sélectionné.</p> |
| Principaux critères de non inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - maladie oculaire ou systémique avancée, sévère ou instable, et dont les traitements pourraient interférer avec l'évaluation des critères de jugement ; - cancer actif ; - antécédents d'accident vasculaire cérébral au cours des 6 mois précédents ; - pression artérielle non contrôlée (valeurs systoliques ≥ 160 mmHg et diastoliques ≥ 100 mmHg) ; - inflammation ou infection systémique non contrôlée, liée directement à la cause de la NVC ; - rétinopathie diabétique active, maladie infectieuse active oculaire ou péri-oculaire ou inflammation sévère active intraoculaire, ou autre trouble oculaire pouvant interférer avec l'évaluation ; - pression intraoculaire ≥ 25 mmHg ; - néovascularisation de l'iris ou glaucome néovasculaire ; - NVC avec des chances importantes de résolution spontanée, de durée < 2 mois ou avec rechutes ; - traitement anti-VEGF systémique au cours des 6 mois précédents ; - antécédents de traitement par photocoagulation au laser impliquant la zone maculaire, par thérapie photodynamique à la vertéporfine, par implant intra-vitréen ou par chirurgie vitro-rétinienne ; - traitement oculaire par un anti-angiogénique ou par corticoïdes intra-vitréens au cours des 6 mois précédents. |
| Déroulement de l'étude et traitements administrés | <ul style="list-style-type: none"> - <u>Phase en double aveugle (0 à 2 mois)</u> <p>Les patients adultes ont été randomisés en deux groupes (ratio 2:1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • groupe traité par ranibizumab 0,5 mg en injections intra-vitréennes, • groupe ayant des injections intra-vitréennes simulées. <p>La randomisation était stratifiée sur l'étiologie de NVC : présence ou absence de stries angioïdes. Après la première injection, les patients étaient traités pendant 2 mois selon un traitement personnalisé en fonction de l'activité de la maladie (PRN²²). La dernière injection était possible jusqu'à la fin du 1^{er} mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Phase en ouvert (3 à 12 mois)</u> <p>A la fin du 2^{ème} mois, tous les patients étaient traités en ouvert par ranibizumab 0,5 mg en cas de besoin et ce jusqu'au 11^{ème} mois.</p> <p>Un traitement de recours par photocoagulation au laser ou thérapie photodynamique à la vertéporfine était autorisé au 1^{er} mois en cas de perte de MAVC > 5 lettres.</p> |
| Critère de jugement principal | Variation de la MAVC à 2 mois par rapport à l'inclusion, mesurée à 4 mètres sur l'échelle ETDRS. |

²³ Echelle ETDRS : il existe trois échelles ETDRS utilisées pour mesurer l'acuité visuelle (l'échelle R mesure la réfraction, l'échelle 1 pour tester l'œil droit et l'échelle 2 pour tester l'œil gauche). Chaque échelle présente 14 lignes de 5 lettres chacune. Le score est constitué par le nombre de lettres correctement lues. Il est de 55 pour une acuité visuelle correspondant à 10/10 sans erreur de lecture. Il peut également être calculé en unités LogMAR, chaque lettre correctement lue valant 0,02 et chaque ligne 0,1 unités LogMAR avec un score logMAR nul lorsque l'acuité visuelle est égale à 10/10.

| Etude MINERVA | |
|---|---|
| Parmi les critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> - Variation de l'épaisseur maculaire centrale (EMC) et du volume maculaire central (VMC), mesurés par tomographie en cohérence optique (OCT) à 2 mois ; - Proportion de patients avec présence de fluide intra- ou sous-rétinien, évaluée par OCT à 2 mois ; - Proportion de patients avec présence de diffusion angiographique, évaluée par angiographie à la fluorescéine à 2 mois ; - Proportion de patients avec gain ou perte de MAVC \geq 15 lettres à 12 mois ; - Variation de l'EMC et du VMC à 12 mois ; - Variation du score VFQ-25²⁴ de qualité de vie aux mois 2, et 12. |
| Calcul du nombre de sujets nécessaires | Il a été estimé que la randomisation de 158 patients (112 dans le groupe ranibizumab et 56 dans le groupe injections simulées) permettrait d'observer une différence de 8 lettres sur le critère principal et de conclure à la supériorité du ranibizumab par rapport aux injections simulées avec un risque alpha unilatéral de 0,025 et une puissance de 89,7%. |
| Analyse statistique | <ul style="list-style-type: none"> - Analyse du critère de jugement principal sur la population de la phase en double aveugle par un modèle mixte à mesures répétées avec un risque alpha unilatéral de 0,025. - Absence de méthodes de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests pour les critères secondaires - Analyses exploratoires en sous-groupes sur l'étiologie prévues au protocole - Imputation des données manquantes par la méthode LOCF |

9.1.1.2 Résultats

Au total, 178 patients (soit 178 yeux) ont été inclus et randomisés selon un schéma 2:1, soit 119 patients dans le groupe ranibizumab et 59 patients dans le groupe ayant des injections simulées. Environ 94 % des patients de chaque groupe ont terminé l'étude.

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques des patients et de la maladie étaient comparables entre les groupes. Environ la moitié des patients était des femmes (51 %) et l'âge moyen à l'inclusion était de 54 ans (\pm 16).

La néovascularisation choroïdienne (NVC) avait été diagnostiquée moins d'un mois avant l'inclusion en moyenne dans chaque groupe.

La répartition des principales causes de NVC était comparable entre les groupes :

- chorioïdopathie idiopathique : 37/119 (31%) dans le groupe ranibizumab et 26/59 (44 %) dans le groupe « injections simulées » ;
- chorioïdopathie post-inflammatoire : 18/119 (15 %) et 10/59 (17 %) respectivement,
- stries angioïdes : 15 % dans chaque groupe (18/119 dans le groupe ranibizumab et 9/59 dans le groupe « injections simulées »),
- chorioïdopathie séreuse centrale : 17/119 (14 %) et 6/59 (10 %) respectivement.

A l'inclusion, la meilleure acuité visuelle corrigée (MACV) était en moyenne de 62 lettres (\pm 15). La pression intraoculaire moyenne était de 15 mmHg (\pm 3) et l'épaisseur maculaire centrale (EMC) moyenne de 400 μ m (\pm 149) pour un volume maculaire central (VMC) de 2,8 μ l (\pm 0,7).

► Exposition au traitement

Le nombre moyen d'injections reçues avant le 2^{ème} mois a été de 1,7 (\pm 0,4) dans le groupe ranibizumab et 1,8 (\pm 0,4) dans le groupe « injections simulées ».

A 12 mois, ce nombre a été de 5,8 (\pm 3,7) dans le groupe ranibizumab et de 5,4 (\pm 3,2) dans le groupe traité par « injections simulées » pendant 2 mois puis par ranibizumab jusqu'au 12^{ème} mois.

²⁴ Visual Functioning Questionnaire – 25 : auto-questionnaire en 25 items regroupés en 11 parties : vision générale, douleur oculaire, acuité proche ou à distance, conduite, vision des couleurs et périphérique, fonctionnement social en lien avec la vision, santé mentale, difficultés et dépendance ; une augmentation du score marque un impact positif sur la qualité de vie avec un score maximal de 100 points.

► Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal

La supériorité des injections du ranibizumab a été démontrée par rapport à des injections simulées sur le critère de jugement principal, avec une différence intergroupe de 9,9 lettres ($\pm 1,5$) en faveur du ranibizumab en termes de variation de la MAVC évaluée à 2 mois (voir Tableau 2).

Tableau 2. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal de l'étude MINERVA.

| Critère de jugement principal : meilleure acuité visuelle corrigée (MACV) à 2 mois | Ranibizumab 0,5 mg (n=119) | Injection simulée (n=59) |
|--|----------------------------|--------------------------|
| N évaluable | 118 | 57 |
| Variation de la MAVC (lettres) moyenne (écart-type) IC 95 % | 9,5 (1,0) [7,6;11,4] | -0,4 (1,2) [-2,8;1,9] |
| Différence entre les groupes (lettres) moyenne (écart-type) IC 95 % | 9,9 (1,5) [7,0;12,9] | |
| p | <0,001 | |

► Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de gestion d'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests, les critères de jugement secondaires suivants sont considérés comme exploratoires.

Critères de jugement secondaires à 2 mois

A 2 mois de traitement en double aveugle, les critères de jugement secondaires ont évolué de la façon suivante :

- la proportion de patients ayant obtenu un gain de MAVC ≥ 15 lettres a été de 31,4 % dans le groupe ranibizumab et de 12,3 % dans le groupe « injections simulées » ;
- l'épaisseur maculaire centrale (EMC) a diminué de 77,0 μm ($\pm 8,9$) dans le groupe ranibizumab et augmenté de 9,8 μm ($\pm 17,6$) dans le groupe « injections simulées » ;
- le volume maculaire central (VMC) a diminué de 0,4 μl ($\pm 0,1$) dans le groupe ranibizumab et ne s'est pas modifié dans le groupe « injections simulées » ;
- la proportion de patients avec fluide intra-rétinien est passée de 39 à 16 % dans le groupe ranibizumab et de 42 à 48 % dans le groupe « injections simulées », et la proportion de patients avec fluide sous-rétinien de 86 à 38 % et de 88 à 79 % respectivement ;
- la proportion de patients avec diffusion à l'angiographie est passée de 94 % à 54 % dans le groupe ranibizumab et de 95 % à 90 % dans le groupe « injections simulées ».

Critères de jugement secondaires à 12 mois

Pour rappel, à la fin du 2^{ème} mois, tous les patients étaient traités en ouvert par ranibizumab 0,5 mg et ce jusqu'au 11ème mois.

Ainsi à 12 mois de traitement, la proportion de patients ayant obtenu un gain de MAVC ≥ 15 lettres a été de 49 % dans le groupe initialement traité par ranibizumab et de 42 % dans le groupe ayant initialement eu des « injections simulées ». L'EMC avait par ailleurs diminué de 103 μm (± 117) et 92 μm (± 152) respectivement avec une diminution du VMC de 0,4 μl ($\pm 0,6$).

9.1.2 Etude observationnelle PIXEL

Du 7 octobre 2011 au 7 octobre 2014, LUCENTIS a été remboursé à titre dérogatoire dans le traitement du pseudoxanthome élastique avec présence de stries angioïdes compliquées de néovascularisation sous-rétinienne rétro-fovéolaire ou juxta-fovéolaire, responsables d'une baisse d'acuité visuelle. Cette prise en charge dérogatoire a été assujettie à la mise en place d'un suivi des patients concernés.

En réponse à cette demande, le laboratoire a mis en place une étude observationnelle ambispective (étude PIXEL) dont les objectifs étaient :

- décrire les caractéristiques démographiques et cliniques des patients et des yeux avec NVC secondaire à un pseudoxanthome élastique, traités par LUCENTIS,
- décrire la prise en charge thérapeutique du patient,

- décrire l'évolution fonctionnelle et anatomique des yeux traités par LUCENTIS,
- évaluer la tolérance de LUCENTIS chez les patients traités.

9.1.2.1 Déroulement de l'étude

Au total, 70 ophtalmologues sur le territoire français ayant traité des patients atteints de cette maladie ont accepté de participer à l'étude sur 5 509 ophtalmologues sollicités. Sur ces 70 ophtalmologues, 23 ont inclus au total 72 patients (98 yeux atteints dans la population d'analyse) avec une NVC secondaire à un PXE qui ont été traités par au moins 1 injection de ranibizumab entre octobre 2011 et octobre 2014.

L'injection de LUCENTIS était réalisée à la demande avec une posologie de 0,05 ml/0,5 mg par injection et une surveillance mensuelle (acuité visuelle, fond d'œil, tomographie en cohérence optique).

L'évolution fonctionnelle et anatomique des yeux traités a été évaluée au moyen des critères suivants :

- la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) mesurée sur une échelle ETDRS,
- les proportions de patients présentant un changement de la NVC, une fuite liée à la NVC, une hémorragie rétinienne,
- la variation de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR).

Le nombre d'injections reçues et le nombre de visites ont également été évalués.

Le suivi moyen des patients dans cette étude au moment de l'analyse finale a été de 3 ans et 4 mois.

9.1.2.2 Résultats

► Caractéristiques des patients inclus

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 60 ans (± 8) et 46 % étaient des femmes. L'âge des patients au moment de l'apparition des symptômes était de 55,5 ans (± 11).

Environ 90 % des patients rapportaient des symptômes oculaires et 44 % des complications non-oculaires de la PXE, principalement cutanées.

A l'inclusion et avant traitement par ranibizumab, un seul œil était atteint pour 65 % des patients (n=47), et l'atteinte était bilatérale pour les 35 % restants (n=25).

Lors de la première injection du ranibizumab, 89 % des patients présentaient une NVC dans le premier œil traité qui était rétrofovéolaire ou juxtafovéolaire dans près de trois-quarts des cas. Des stries angioïdes étaient présentes chez 92 % des patients, correspondant à 75 % des 98 yeux atteints dans la population d'analyse. Un tiers des patients avait une hémorragie rétinienne.

Un patient était considéré comme aveugle et cinq autres comme malvoyants.

Environ 36 % des patients avaient déjà reçu un traitement antérieur dont 22,4% un anti-VEGF autre que le ranibizumab, 17,3% une thérapie photodynamique à la vertéporfine, 9,2% une photocoagulation au laser et 5,1% des corticoïdes.

► Exposition au traitement

Le nombre moyen d'injections de ranibizumab a été de 4,1 injections la première année, puis de 2,7 injections la deuxième année. Les trois premières injections ont été faites dans les deux premiers mois pour 13 % des yeux et dans les trois premiers mois pour 48 % des yeux.

► Evolution fonctionnelle et anatomique des yeux traités

La MAVC moyenne était de 64,6 ($\pm 21,0$) lettres lors de la première injection de LUCENTIS (n=72 yeux sur 98) puis de 64,7 ($\pm 19,0$) lettres après un an de suivi (n=71 yeux) et de 62,3 ($\pm 20,4$) lettres à deux ans de suivi (n=58 yeux).

En raison d'un nombre important de données manquantes, les données d'acuité visuelle à 4 ans, disponibles pour un quart des yeux atteints, et les données de répartition des yeux ayant présenté

un gain ou une perte d'au moins 15 lettres, disponibles pour moins de 70 % des yeux tout au long de l'étude, ne sont pas présentées.

La néovascularisation choroïdienne touchait 68 % des yeux lors de la première injection de ranibizumab, puis 25 % des yeux à 1 an de suivi et 33 % à 2 ans de suivi. La proportion d'yeux avec hémorragie oculaire a été de 27 % lors de la première injection puis 6 % à 1 an de suivi et 7 % à 2 ans de suivi.

Il est à noter que ces pourcentages sont basés sur les données disponibles qui étaient de 100 % de la population des yeux analysés lors de la première injection, 73 % à un an de suivi et 60 % à 2 ans de suivi. Les données de suivi à 4 ans ne sont pas présentées en raison des nombreuses données manquantes (supérieur à 70 %).

Les données de variations d'ECR, disponibles pour la moitié des yeux traités, ne sont pas présentées

Au cours de l'étude, 29 patients ont présenté une malvoyance (acuité visuelle comprise entre 1/20 et 4/10 pour le meilleur des deux yeux), toujours présente lors de la dernière visite de suivi pour 24 d'entre eux. Deux patients ont été considérés comme aveugles au cours de l'étude, dont un l'était toujours en fin de suivi.

09.2 Qualité de vie

L'un des critères de jugement secondaire de l'étude MINERVA, de nature exploratoire, était la variation du score VFQ-25, auto-questionnaire mesurant les difficultés ou troubles rapportés par les patients et l'impact sur la qualité de vie²⁴.

A 2 mois, le score VFQ-25 a été augmenté de 2,7 points en moyenne chez les patients du groupe ranibizumab par rapport à un score de 79 points sur 100 (± 16) à l'inclusion. Dans le groupe ayant des injections simulées, ce score était de 78 points sur 100 à l'inclusion (± 15) et est resté stable à 2 mois.

A 12 mois de suivi dont 10 mois en ouvert, ce score a été augmenté de 4,6 points chez les patients ayant été traités 11 mois par ranibizumab et de 2,7 points chez les patients ayant eu des injections simulées les deux premiers mois puis du ranibizumab pendant les 9 mois suivants.

09.3 Tolérance

9.3.1 Données issues des études cliniques

► Etude MINERVA

Au cours des 12 mois de l'étude, le nombre moyen d'injections dans les groupes ranibizumab (n=119) et injection simulée/ranibizumab (n=59) a été respectivement de 5,8 et 5,4.

A 2 mois, environ 12 % des patients du groupe ranibizumab et 19 % des patients du groupe « injections simulées » ont rapporté au moins un événement indésirable oculaire ; il s'agissait le plus fréquemment d'hémorragies conjonctivales (respectivement 4 et 6 %). Sur les 119 patients traités par ranibizumab sur 12 mois (dont 10 mois en ouvert), 25 % ont rapporté un événement indésirable oculaire, principalement une hémorragie conjonctivale. A 2 mois, environ 15 % des patients du groupe ranibizumab ont rapporté un événement indésirable non oculaire contre 17 % dans le groupe « injections simulées ». Environ 56 % des patients traités par ranibizumab pendant 12 mois ont rapporté au moins un événement indésirable non oculaire.

Aucun événement indésirable n'a été imputé au traitement pendant les deux premiers mois de traitement. A 12 mois, alors que tous les patients étaient traités par ranibizumab, quatre patients sur les 178 inclus ont rapporté des événements indésirables liés au traitement, à savoir : kyste rétinien, augmentation de la pression intraoculaire, déchirure de l'épithélium rétinien, corps flottants vitréens, arythmie et augmentation de la pression artérielle.

Trois patients ont arrêté leur traitement en raison d'un événement indésirable, à savoir un œdème maculaire survenu dans les deux premiers mois pour un patient du groupe « injections simulées »,

et une tumeur pituitaire et un cancer du sein survenu après les deux premiers mois de traitement dans le groupe ranibizumab. Ces événements indésirables ont été jugés comme non liés au traitement.

Treize patients ont rapporté au moins un événement indésirable grave dont 12 étaient traités par ranibizumab. Il s'agissait d'événements non oculaires. Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

► Etude observationnelle PIXEL

Au cours de l'étude PIXEL, 14 patients ont rapporté au moins un événement indésirable dont 10 un événement oculaire. Parmi ces 14 patients, 6 ont rapporté un événement indésirable grave dont un cas d'endophtalmie jugé comme étant relié à la procédure d'injection intra-vitréenne et un cas d'infarctus cérébral ischémique potentiellement relié au traitement. Deux événements indésirables supplémentaires, non graves, ont également été jugés comme reliés au traitement (douleur oculaire et vision floue).

Le profil de tolérance identifié dans ces études cliniques est similaire au profil de tolérance connu pour LUCENTIS dans ces autres indications.

9.3.2 Plan de Gestion des Risques

La dernière version du PGR du 29 septembre 2016 concerne le suivi des risques identifiés suivants :

- risques importants : endophtalmie infectieuse, inflammation intraoculaire, déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine, déchirure de la rétine, décollement de la rétine, augmentation de la pression intraoculaire, cataracte traumatique, et hémorragie vitréenne.
- risques potentiels : infarctus du myocarde, événements thromboemboliques artériels non myocardiques, événements thromboemboliques veineux, hypertension artérielle, hémorragie non oculaire, glaucome et surdosage lié à l'injection de la totalité du volume contenu dans la seringue pré-remplie.

9.3.3 Données issues du RCP

La majorité des effets indésirables rapportés après l'administration de LUCENTIS sont liés à la procédure d'injection intravitréenne.

Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) après l'injection de LUCENTIS sont : des douleurs oculaires, des hyperhémies oculaires, des augmentations de la pression intraoculaire, des hyalites, des décollements du vitré, des hémorragies rétinienne, des troubles visuels, des corps flottants vitréens, des hémorragies conjonctivales, des irritations oculaires, des sensations de corps étranger dans l'œil, des sécrétions lacrymales accrues, des blépharites, des sécheresses oculaires et des prurits oculaires.

Les effets indésirables non oculaires les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) sont des céphalées, des rhinopharyngites et des arthralgies.

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés mais plus graves comprennent des endophtalmies, des cécités, des décollements de la rétine, des déchirures rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes.

09.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de LUCENTIS dans l'indication du traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA repose principalement sur les données de l'étude de phase III MINERVA.

Cette étude a inclus 178 patients randomisés en deux groupes, l'un étant traité par ranibizumab 0,5 mg, l'autre par injections simulées. Ces patients avaient une NVC diagnostiquée depuis moins d'un mois avant l'inclusion en moyenne. Il s'agissait le plus fréquemment de chorioretinopathie idiopathique (31 % dans le groupe ranibizumab et 44 % dans le groupe « injections simulée »). A l'inclusion, la meilleure acuité visuelle corrigée (MACV) était en moyenne de 62 lettres (± 15).

La supériorité de l'efficacité des injections du ranibizumab a été démontrée par rapport à des injections simulées, en termes de variation de la MAVC évaluée à 2 mois par rapport à la valeur à l'inclusion (critère de jugement principal), avec une différence cliniquement pertinente de 9,9 lettres ($\pm 1,5$) en faveur du ranibizumab ($p < 0,001$).

En l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests, les critères de jugement secondaires ont été considérés comme exploratoires.

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude observationnelle française PIXEL, non comparative, ambispective, ayant inclus pour une durée de 3 ans, des patients atteints de pseudoxanthome élastique (PXE) avec présence de stries angioïdes compliquées de néovascularisation sous-rétinienne rétro-fovéolaire ou juxta-fovéolaire, responsables d'une baisse d'acuité visuelle pour une durée de 3 ans. La réalisation de cette étude a été proposée en réponse à une demande des autorités sanitaires dans le cadre de la prise en charge dérogatoire de LUCENTIS chez ces patients.

Au total, 72 patients (représentant 98 yeux atteints dans la population d'analyse) ont été inclus dans cette étude entre octobre 2011 et octobre 2014. Ces patients étaient âgés en moyenne de 60 ans (± 3) et 46 % étaient des femmes.

La MAVC moyenne était de 64,6 ($\pm 21,0$) lettres lors de la première injection de LUCENTIS (n=72 yeux sur 98) puis de 64,7 ($\pm 19,0$) lettres à un an de suivi (n=71 yeux) et de 62,3 ($\pm 20,4$) lettres à deux ans de suivi (n=58 yeux).

Le suivi moyen des patients a été de 3 ans et 4 mois. Néanmoins un nombre important de données manquantes à 2 et 4 ans de suivi ne permet pas l'évaluation de l'efficacité à long terme de LUCENTIS.

Le profil de tolérance du ranibizumab après 12 mois de traitement a été similaire à celui établi pour cette spécialité dans les autres indications. Dans l'étude de phase III, au-delà des deux premiers mois de traitement, 5 patients sur 178 ont rapporté des événements indésirables liés au traitement : kyste rétinien, augmentation de la pression intraoculaire, déchirure de l'épithélium rétinien, hémorragie rétinienne, diminution de l'acuité visuelle, arythmie et augmentation de la pression artérielle.

Compte tenu :

- de la supériorité démontrée à 2 mois de LUCENTIS versus des injections simulées, sur la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée par rapport à la valeur à l'inclusion ;
- avec une quantité d'effet supplémentaire modérée et cliniquement pertinente car supérieure à 5 lettres (différence de 9,9 lettres),
- de données limitées et comparatives uniquement pendant 2 mois,
- de l'absence de donnée robuste au-delà de 2 mois et à moyen et long terme,
- et en l'absence d'alternative médicamenteuse et de données sur les autres technologies de santé utilisées dans cette indication,

il est attendu un impact de LUCENTIS sur la morbidité oculaire à 2 mois de traitement.

L'impact démontré sur la qualité de vie est faible à 2 mois et n'est pas démontré à court, moyen et long terme.

En conséquence, LUCENTIS n'apporte une réponse que partielle au besoin médical non couvert identifié.

09.5 Programme d'études

Trois études évaluant le ranibizumab dans d'autres indications sont en cours :

- une étude de phase IV (étude SALT) ayant pour objectif d'évaluer et comparer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab (*Pro Re Nata*) versus aflibercept (bimestriel) sur la stabilité de l'épaisseur centrale dans la DMLA exsudative ;
- une étude observationnelle française (étude ORACLE) ayant pour objectif d'analyser le délai de survenue des rechutes chez des patients récemment diagnostiqués avec une DMLA exsudative et traités par ranibizumab ;
- une étude observationnelle française (étude ETOILE) ayant pour objectif de décrire les variations d'acuité visuelle après 24 mois de traitement par ranibizumab chez des patients naïfs de traitement ayant une baisse d'acuité visuelle due à une OMD.

Dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique, une étude dans la rétinopathie du prématuré est en cours (étude RAINBOW). Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert ayant pour objectif de comparer le traitement par ranibizumab en injection intravitréenne au traitement par ablation au laser conventionnel pour traiter la rétinopathie du prématuré.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement oculaire doit s'intégrer dans une prise en charge globale adaptée aux différentes étiologies associées à la survenue de néovascularisation choroïdienne.

Différentes approches médicales (photocoagulation laser, photothérapie dynamique) ou chirurgicales, sont néanmoins actuellement utilisées pour traiter la NVC secondaire à d'autres pathologies que la myopie forte ou la DMLA, et présentent une efficacité mal documentée dans cette indication. De plus, la vertéporfine utilisée dans la photothérapie dynamique n'a l'AMM que dans l'indication des NVC secondaires à une myopie forte ou une DMLA.

Par ailleurs, pour certaines maladies, des mesures prophylactiques telles que l'éviction des situations à risque de traumatisme facio-orbitaire et la prise en charge des facteurs de risques cardio-vasculaires sont préconisées⁶.

Compte tenu de la quantité d'effet supplémentaire modérée de LUCENTIS démontrée après 2 mois de traitement *Pro Re Nata* versus des injections simulées, sur la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée et en l'absence d'alternative médicamenteuse et de données sur les autres technologies de santé utilisées dans cette indication, LUCENTIS est un traitement de première intention dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ La survenue de néovascularisation choroïdienne (NVC) entraîne une baisse progressive et irréversible de l'acuité visuelle, en particulier centrale, qui peut aller jusqu'à la cécité de façon plus ou moins rapide selon les causes de NVC.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la pathologie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ayant l'AMM dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte. Différentes approches, médicales (photocoagulation laser, photothérapie dynamique) ou chirurgicales, sont utilisées pour traiter la NVC secondaire à d'autres pathologies que la myopie forte ou que la DMLA, mais ont une efficacité mal documentée dans cette indication.
- ▶ LUCENTIS est un traitement de première intention du traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la pathologie, qui engage le pronostic oculaire,
 - sa prévalence/son incidence difficile à estimer,
 - du besoin médical non couvert,
 - la réponse partielle apportée par LUCENTIS au besoin identifié (amélioration de l'acuité visuelle démontrée à 2 mois comparativement à des injections simulées, avec une quantité d'effet modérée),
 - l'impact faible démontré sur la qualité de vie à 2 mois et non évalué à court, moyen et long terme,
 - l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- LUCENTIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS est important dans l'extension d'indication « traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA ».

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de LUCENTIS par rapport à des injections simulées sur la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée à 2 mois,
- la quantité d'effet supplémentaire modérée et cliniquement pertinente,
- l'absence de donnée robuste de morbidité oculaire au-delà de 2 mois et à moyen et long terme,
- l'existence d'un besoin médical non couvert,

la Commission considère que LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.

011.3 Population cible

La population cible de LUCENTIS dans cette indication correspond à la prévalence des patients adultes ayant une baisse de l'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.

Le choix de la prévalence se justifie au regard de la durée non limitée du traitement par LUCENTIS qui peut être poursuivi en fonction de l'activité de la maladie avec ou sans période d'interruption, et en l'absence d'alternatives thérapeutiques chez les patients anciennement diagnostiqués.

Peu de données épidémiologiques sont disponibles pour estimer cette population.

Celle-ci peut néanmoins être approchée à l'aide des données d'une étude rétrospective publiée en 1996 et ayant décrit les étiologies de NVC survenues et diagnostiquées chez 363 patients âgés de moins de 50 ans sur une période de 30 mois²⁵, malgré des limites de transposabilité des données. Selon les données de cette étude, environ 62 % des patients auraient une NVC secondaire à une myopie forte et les 38 % restants auraient une NVC secondaire à une autre cause que la myopie forte.

La population cible est ainsi estimée à partir du nombre de patients atteints de NVC secondaire à une myopie forte dans la population française des patients de moins de 50 ans et en y appliquant les pourcentages de répartition des différentes étiologies issus de l'étude rétrospective.

En considérant une prévalence standardisée de 4 % de myopie forte dans la population française, le nombre de patients adultes de moins de 50 ans atteints de myopie forte est estimé au 1^{er} janvier 2018 à environ 1 million^{26,27,28}. D'après la littérature, chez environ 5 % de ces patients, la myopie forte serait compliquée d'une NVC, avec une incidence de survenue annuelle estimée à 1 %²⁹. Ainsi le nombre de patients adultes de moins de 50 ans atteints de myopie forte compliquée de NVC est estimé à 51 000 patients en France⁷. Sur la base de cette estimation, le nombre de patients adultes de moins de 50 ans atteints d'une NVC secondaire à une autre cause que la myopie forte est estimé à environ 31 000, avec une incidence de survenue annuelle estimée à 6 100 patients par an.

Il est notable qu'une bilatéralisation de l'atteinte survient selon des fréquences différentes dans certaines des maladies de l'indication. Cette bilatéralisation a été estimée selon l'étude française rétrospective à environ 14 % des cas sur une période de 30 mois²⁵. Ainsi, on estime qu'environ 4 000 des 31 000 patients éligibles au traitement auraient une atteinte bilatérale.

En faisant l'hypothèse d'un risque constant de survenue d'une bilatéralisation dans le temps, environ 800 des 6100 nouveaux patients par an seraient concernés par cette atteinte bilatérale.

D'après la littérature, les NVC compliquant les différentes maladies concernées dans cette indication surviendraient en majorité chez le sujet de moins de 50 ans⁷. Aucune donnée ne permet néanmoins de quantifier le pourcentage de patients âgés de 50 ans et plus atteints de NVC d'étiologies autres que la DMLA (cause la plus fréquente) et que la myopie forte.

Sur la base de ces éléments, la population cible de LUCENTIS est donc estimée à environ 31 000 patients dans cette indication, avec, à titre indicatif, une incidence annuelle de 6100 patients par an. Un pourcentage d'environ 14 % de ces patients auraient une atteinte bilatérale.

²⁵ Cohen SY, Laroche A, Leguen Y et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology*. 1996;103:1241-4.

²⁶ Matamoros E, Ingrand P, Pelen F, et al. Prevalence of myopia in France. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1976.

²⁷ Affortit-Demoge A, Metge-Galatoire F, Metge P. Myopie Forte. *EMC Ophtalmologie*. 2011;21-244-A-20.

²⁸ Extrapolation sur la base des données de démographie INSEE disponibles au 1^{er} janvier 2017.

²⁹ World Health Organization. The impact of myopia and high myopia. 2017. <http://www.who.int/blindness/causes/MyopiaReportforWeb.pdf> [consulté le 23/02/2018]

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA et aux posologies de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission recommande toutefois d'utiliser préférentiellement le conditionnement de solution injectable en seringue préremplie compte tenu du risque supplémentaire d'infection lié à la manipulation de la solution injectable.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 décembre 2015

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable

Boîte de 1 flacon de 0,23 ml (CIP : 34009 276 054 8 2)

Boîte de 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille-filtre, aiguille pour injection et seringue (CIP : 34009 378 101 5 9)

Boîte de 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille-filtre (CIP : 34009 300 078 3 9)

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 seringue préremplie de 0,165 ml (CIP : 34009 276 711 9 7)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

| | |
|----------------------|---|
| DCI | ranibizumab |
| Code ATC (2014) | S01LA04 (médicament anti-néovascularisation oculaire) |
| Motif de l'examen | Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription |
| Listes concernées | Sécurité sociale Collectivités |
| Indication concernée | « Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|------------------|-----|------------------------------|------|---|-------|---|---------|-------------|
| AMM (procédure) | <p>Date initiale : 22 janvier 2007 (procédure centralisée) ; indication initiale dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la DMLA</p> <p>Modification de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none">- 19/12/2007 : modification du conditionnement (flacon de 0,23 mL)- 06/01/2011 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique- 27/05/2011 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine- 04/07/2013 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte- 09/09/2013 : ajout d'une présentation en flacon sans aiguille-filtre, sans aiguille pour injection, ni seringue.- 24/10/2013 : ajout d'une présentation en seringue pré-remplie- 04/09/2014 : harmonisation des posologies entre les différentes indications- 12/12/2014 : ajout d'une présentation en flacon avec aiguille-filtre <p>Plan de gestion des risques</p> | | | | | | | | | | |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I | | | | | | | | | | |
| Classification ATC | <table><tr><td>S</td><td>organe sensoriel</td></tr><tr><td>S01</td><td>médicaments ophtalmologiques</td></tr><tr><td>S01L</td><td>médicaments pour les troubles oculaires vasculaires</td></tr><tr><td>S01LA</td><td>agents anti-néovascularisation oculaire</td></tr><tr><td>S01LA04</td><td>ranibizumab</td></tr></table> | S | organe sensoriel | S01 | médicaments ophtalmologiques | S01L | médicaments pour les troubles oculaires vasculaires | S01LA | agents anti-néovascularisation oculaire | S01LA04 | ranibizumab |
| S | organe sensoriel | | | | | | | | | | |
| S01 | médicaments ophtalmologiques | | | | | | | | | | |
| S01L | médicaments pour les troubles oculaires vasculaires | | | | | | | | | | |
| S01LA | agents anti-néovascularisation oculaire | | | | | | | | | | |
| S01LA04 | ranibizumab | | | | | | | | | | |

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité LUCENTIS suite au dépôt des résultats de l'observatoire de l'étude post-inscription BOREAL OM-D.

Dans son avis du 22 juin 2011 concernant l'inscription de LUCENTIS dans l'extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), la Commission a demandé au laboratoire de fournir des données complémentaires permettant d'évaluer la place de LUCENTIS par rapport aux alternatives disponibles (laser, corticoïdes, autres...) dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique en France ainsi que l'impact de LUCENTIS sur l'évolution de l'acuité visuelle (à moyen et long termes), sur la qualité de vie, le handicap évité des patients traités.

En réponse à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats finaux du volet transversal (Observatoire) de l'étude post-inscription BOREAL OM-D.

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

« LUCENTIS est indiqué chez les adultes dans :

- Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).
- Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte. »

04 POSOLOGIE

Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD et d'OBVR ou d'OVCR, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires.

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, LUCENTIS devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluorescéine.

Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de deux semaines à la fois dans les cas de DMLA mais pourra être prolongé d'un mois à la fois dans les cas d'OMD. Dans les cas d'OBVR ou d'OVCR, les intervalles de traitement peuvent également être allongés graduellement, cependant les données sont insuffisantes pour conclure sur la durée de ces intervalles. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence.

Dans le traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF, chez de nombreux patients une ou deux injections s'avèrent suffisantes au cours de la première année, alors que chez d'autres patients, un traitement plus fréquent peut être nécessaire (voir rubrique 5.1¹).

¹ Du RCP.

Dans le traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF, chez de nombreux patients une ou deux injections s'avèrent suffisantes au cours de la première année, alors que chez d'autres patients, un traitement plus fréquent peut être nécessaire (voir rubrique 5.1¹).

Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR

Des données concernant l'administration concomitante de Lucentis et d'une photocoagulation au laser sont disponibles (voir rubrique 5.1¹). Si les deux traitements sont réalisés le même jour, Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser. Lucentis peut être administré aux patients ayant été traités précédemment par photocoagulation au laser.

Lucentis et thérapie photodynamique par Visudyne dans la NVC secondaire à une MF

Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante de Lucentis et de Visudyne.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2¹).

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée. »

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|----------------|---|
| Date de l'avis | 22 juin 2011 |
| Indication | Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) |
| SMR | Le service médical rendu est important. |
| ASMR | Dans la mesure où l'on ne dispose pas de données sur le maintien à long terme de l'efficacité de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, en monothérapie sur l'acuité visuelle, il est considéré que cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. |
| Etude demandée | <p>« Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none">- l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes et la nécessité de réinjections fréquentes associées à un suivi en consultation très régulier des patients- l'insuffisance de données d'efficacité à long terme tant sur le maintien de l'amélioration de l'acuité visuelle (dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète) que sur la qualité de vie et le handicap évité ;- l'insuffisance de données chez le patient diabétique mal contrôlé (HB1Ac, Pression artérielle).- l'incertitude sur la place du traitement par rapport au laser, <p>la Commission de la transparence demande au laboratoire de fournir des données complémentaires permettant d'évaluer la place de LUCENTIS par rapport aux alternatives disponibles (laser, corticoïdes, autres...) dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique en France ainsi que l'impact de LUCENTIS sur l'évolution de l'acuité visuelle (à moyen et long termes), sur la qualité de vie et le handicap évité des patients traités. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement devront être analysés.</p> <p>Des données devront notamment être présentées sur :</p> <ul style="list-style-type: none">- les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, notamment type et ancienneté de diabète) et de suivi (contrôle de l'HB1Ac, contrôle pression artérielle, traitements antérieurs, traitements associés) ;- les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les fréquences d'injections et les modalités de suivi de l'acuité visuelle ; l'observance du traitement et les motifs de maintien et d'arrêt (tolérance, inefficacité, autres ...). » |

L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il engendre une baisse d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité. **Le maintien de l'équilibre glycémique² et tensionnel³ permet de réduire le risque de survenue d'un œdème maculaire.**

Le choix du traitement dépend à la fois du niveau de l'acuité visuelle et des données anatomiques (examen par angiographie à la fluorescéine et tomographie par cohérence optique OCT). Dans tous les cas, une prise en charge optimale du diabète (respect des objectifs d'HbA1c), ainsi que la recherche et la prise en charge des autres facteurs de risque associés à l'OMD (en particulier l'hypertension artérielle, mais aussi dyslipidémie et syndrome d'apnées du sommeil) sont recommandées.

La photocoagulation au laser et les anti-VEGF (ranibizumab et aflibercept) sont les traitements de première intention. La mise sous traitement se fera en cas de baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10. A noter que les recommandations récentes du *Royal College of Ophthalmologists* (2012)⁴ préconisent un traitement à partir d'une acuité visuelle inférieure ou égale à 6/10.

La photocoagulation laser focale est le traitement de référence des formes focales d'OMD n'impliquant pas le centre de la macula (sans baisse visuelle significative) ou en cas d'atteinte centrale (avec baisse visuelle) secondaire à des diffusions à partir de microanévrismes à distance prudente du centre de la macula (au-delà de 1000 à 1500 µm de la fovéola).

Le traitement par anti-VEGF en injections intravitréennes doit être réservé aux OMD ne pouvant être traités par laser, c'est-à-dire les formes diffuses et les formes focales impliquant le centre de la macula ou en présence de microanévrismes proches du centre de la macula (à moins de 1000 à 1500 µm de la fovéola). En cas d'œdème diffus ne réagissant pas aux anti-VEGF, une photocoagulation en grille peut être proposée.

Dans le cas particulier des OMD compliqués par un œdème maculaire tractionnel, une vitrectomie est indiquée pour relâcher la traction. En cas de territoires ischémiques (notamment en périphérie rétinienne) et de néovaisseaux pré-rétiens, une photocoagulation laser pan-rétinienne peut être utilisée pour prévenir les complications des formes proliférantes de rétinopathie diabétique (hémorragies intra-vitréennes, glaucome néovasculaire et décollement de rétine jusqu'à la perte fonctionnelle de l'œil).

L'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (ILUVIEN, avis favorable de la Commission de la transparence mais non remboursable à ce jour) a une AMM dans le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD en cas d'échec des anti-VEGF et de la photocoagulation au laser du fait des effets secondaires potentiels (cataracte et surtout hypertension oculaire).

L'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX), a obtenu en août 2014 une extension d'indication dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

² DCCT – The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86

³ UK Prospective Diabetes Study Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13

⁴ Diabetic retinopathy guidelines. The Royal College of Ophthalmologists. December 2012

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication dans l'OMD | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|--|---|----------------|---|--|----------------------------|
| Anti-VEGF intravitréen | | | | | |
| EYLEA Aflibercept Bayer Santé | Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique. | 18/03/2015 | Le SMR est important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Il est insuffisant dans les autres cas. | Comme LUCENTIS, EYLEA 40 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. | oui |
| Corticoïde intravitréen | | | | | |
| OZURDEX Dexaméthasone (implant) Allergan France SAS | Traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. | 29/04/2015 | Le SMR est modéré lorsque la baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez : - les patients pseudophaques, - ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde. - ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. Il est insuffisant dans les autres cas. | - OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUCENTIS chez les patients adultes pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. - OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de réponse insuffisante à un traitement non corticoïde. - OZURDEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. | oui |

07.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Suite à la demande de la Commission dans son avis du 22 juin 2001, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'Observatoire de l'étude BOREAL OM-D : Prise en charge de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique par LUCENTIS en pratique courante.

08.1 Méthodes

1. Objectifs

L'étude BOREAL OM-D comporte deux volets :

- une **étude transversale ou Observatoire** BOREAL OM-D afin d'évaluer la place de LUCENTIS dans la prise en charge de la pathologie ;
- une **cohorte prospective** ou Cohorte BOREAL OM-D afin d'évaluer l'évolution de l'acuité visuelle à 12 mois des patients débutant un traitement par LUCENTIS pour une baisse d'acuité visuelle due à un OMD-D ainsi que de décrire les modalités d'utilisation du traitement et de suivi.

Les résultats présentés ci-après concernent uniquement ceux de l'Observatoire BOREAL OM-D.

2. Sélection des médecins

L'Observatoire OM-D a été mis en place auprès d'ophtalmologistes spécialistes de la rétine (rétinologues) libéraux et hospitaliers, et porte sur des patients pris en charge en ambulatoire pour la plupart d'entre eux, sachant qu'un patient hospitalisé pouvait très bien être inclus.

Le recrutement des médecins a été réalisé à partir d'un fichier national des professionnels concernés issu du fichier OneKey de la société CEGEDIM. Les médecins participants sont les médecins ayant accepté et retourné un contrat de participation signé et valide.

3. Critères d'inclusion des patients

- Patient diabétique de type 1 ou 2 ;
- âgé de 18 ans ou plus ;
- consultant pour une baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD et ayant une acuité visuelle $\leq 5/10$ quelle qu'en soit la prise en charge (y compris la surveillance sans traitement) ;
- acceptant le recueil d'information le concernant.

Pour les patients n'acceptant pas le recueil d'information, un recueil minimal d'information strictement anonyme a été réalisé dans un Registre de Non Inclusion (RNI).

Les patients présentant les critères d'inclusion de l'Observatoire et de la Cohorte pouvaient être inclus dans les deux volets de l'étude, les données saisies dans le questionnaire de la Cohorte ont été récupérées et transférées dans la base de données de l'Observatoire, de façon à éviter de demander à nouveau ces informations aux ophtalmologistes participants.

Les résultats présentés ci-après porteront sur les populations suivantes :

- « Patients analysables » : patients éligibles répondant aux critères d'inclusion de l'étude et pour lesquels le recueil de données à l'inclusion a été effectué.
- « Yeux OMD éligibles » : yeux atteints d'OMD, avec une baisse d'acuité visuelle et une Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC) $\leq 5/10$ le jour de l'inclusion (un patient analysable pouvant avoir un ou deux yeux OM-D éligibles).
- « Yeux naïfs de traitement » : yeux OMD éligibles avec absence de traitement antérieur pour la baisse d'acuité visuelle due à l'OM-D.

4. Critères de jugement

Caractéristiques démographiques et générales des patients :

- Caractéristiques générales : localisation géographique, de sexe, d'âge et d'Indice de Masse Corporelle (IMC).
- Caractéristiques du diabète : diabète type 1 ou 2 et ancienneté du diagnostic, mesure de l'hémoglobine glyquée et traitement du diabète à l'inclusion.
- Complications macro et microangiopathiques, comorbidités (hypertension artérielle, cholestérol, hyperlipidémie, migraine, apnées du sommeil).

Caractéristiques ophtalmologiques :

- Par patient : ancienneté du diagnostic de la rétinopathie diabétique, atteinte uni ou bilatérale et de MAVC du meilleur œil au diagnostic.
- Par œil éligible : présence de rétinopathie diabétique, type, ancienneté et complications induites, puis d'ancienneté de l'OMD, baisse d'acuité visuelle associée, ancienneté de cette baisse d'acuité visuelle, ainsi qu'à l'inclusion avec la MAVC, la pression intraoculaire, l'épaisseur de la zone centrale de la rétine et les comorbidités ophtalmologiques en particulier la rubéose irienne.

Traitements antérieurs de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD :

Pour les yeux OMD éligibles : nombre de traitements antérieurs et durée cumulée de ces traitements, le nombre moyen de traitements (injections, séances...) et pour chaque traitement antérieur (laser maculaire, anti-VEGF en particulier LUCENTIS, corticothérapie intravitréenne et vitrectomie).

5. Analyse statistique

➤ Biais

Sur la sélection des médecins : Les données de la DRESS (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des statistiques du Ministère de la Santé) étant disponibles pour l'ensemble des ophtalmologistes mais pas précisément pour les rétinologues, les caractéristiques des médecins participants ont été comparées à celle de l'ensemble des médecins contactés afin de vérifier l'absence de biais de sélection des médecins.

Sur la sélection des patients : Afin d'éviter un biais de sélection des patients par les médecins participants, ceux-ci devaient inclure tous les patients correspondant aux critères de sélection et compléter un registre anonyme pour les patients qui auraient refusé de participer. En l'absence de données nationales permettant de vérifier la représentativité des patients inclus, les caractéristiques des patients inclus dans l'Observatoire ont été comparées à celles des patients du registre de non inclusion.

Sur le recueil des informations : le recueil des informations concernant la pathologie correspond aux recommandations de prise en charge. Compte tenu de la variabilité des pratiques professionnelles liées au nombre et à la nature des médecins concernés par l'étude, le risque de biais d'information, c'est-à-dire d'erreur systématique en relation avec l'évolution clinique des patients, apparaît relativement improbable. Néanmoins, le risque de données manquantes pour certains critères d'évaluation pourrait entraîner un biais d'information si ces données manquantes sont plus souvent observées pour certains types de patients ou de médecins.

➤ **Taille de l'échantillon**

Il a été déterminé qu'un échantillon de 1000 patients permettrait d'obtenir une précision de l'ordre de $\pm 1,5\%$ à $\pm 3,5\%$ pour décrire la fréquence de paramètres comprise entre 5 et 50 % (ou 50 % - 95 % pour le pourcentage complémentaire avec un intervalle de confiance à 95 %).

➤ **Analyse des résultats**

L'analyse descriptive des variables qualitatives et ordinales est présentée en termes d'effectif et de pourcentage.

Celle des variables quantitatives est présentée en termes d'effectif, de moyenne, d'écart-type, de quartiles (1er quartile, médiane, 3^{ème} quartile), de minimum et maximum.

L'analyse statistique a été réalisée après le gel de la base de données, avec le logiciel SAS® (SAS Institute, version 9.4, North Carolina, USA).

➤ **Données manquantes**

Aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée au cours des analyses.

08.2 Résultats

8.2.1 Effectifs

➤ **Effectif des médecins participants**

Au total, 1 666 ophtalmologistes spécialistes de la rétine ont été contactés pour participer au programme d'études BOREAL. Parmi les 411 médecins (24,7 %) qui ont répondu, 233 ont accepté de participer (14,0 %) et 108 (6,5 %) ont inclus au moins un patient analysable.

Pour les 178 médecins (10,7 %) qui ont refusé de participer, les motifs les plus rapportés étaient le manque de temps (58,4 %) et le manque de patients concernés par l'étude (26,4 %).

Les rétinologues actifs étaient majoritairement des hommes (54,6 %) et l'âge moyen était de 43,6 ($\pm 9,5$) ans. La majorité d'entre eux exerçaient en libéral (64,8 %), dont un peu plus d'un quart avec une activité mixte. La proportion de médecins hospitaliers parmi les rétinologues actifs était plus élevée (35,2 %) que celle observée parmi l'ensemble des médecins contactés (26,8 %). Les médecins actifs ont inclus en moyenne 8,5 ($\pm 10,3$) patients dans l'Observatoire BOREAL OM-D, 33 médecins (30,6 %) ont inclus 10 patients ou plus.

➤ **Population d'étude et patients analysables**

Entre le 11 décembre 2013 et le 4 janvier 2015, 1 023 patients ont été inclus par les médecins participants dans le cadre de l'Observatoire OM-D. Parmi ces patients, 918 patients (89,7 %) étaient analysables, 7 patients (0,7 %) ont été recensés dans le RNI (refus de participer) et 98 patients (9,6 %) ont été inclus à tort⁵. Les principaux motifs d'inclusion à tort étaient une MAVC > 5/10 (50,0 %) ou l'absence d'œdème maculaire (28,6 %) à l'inclusion.

Parmi les 918 patients analysables, 1 321 yeux OMD éligibles (c'est-à-dire, atteints d'OMD avec une baisse d'acuité visuelle et une MAVC $\leq 5/10$ le jour de l'inclusion) ont pu être étudiés dont 459 d'entre eux (50 %) étaient naïfs de tout traitement pour la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.

Parmi les 918 patients analysables, 717 (78,1 %) ont été inclus dans l'Observatoire uniquement et 201 (21,9 %) étaient inclus à la fois dans la Cohorte et l'Observatoire.

⁵ Patients inclus à tort : patients éligibles pour lesquels le document de recueil d'information n'a pas été retourné au centre coordinateur ou ne permet pas la confirmation des critères d'inclusion sur l'âge ou sur la pathologie oculaire.

➤ Représentativité

En l'absence de données nationales disponibles pour les rétiniologues, la comparaison des médecins actifs aux médecins contactés a été faite sur un nombre limité de variables (type et région d'exercice). Une plus forte proportion de médecins hospitaliers a été observée chez les médecins actifs que chez les médecins contactés.

Il était prévu de comparer les patients inclus aux patients du registre de non inclusion. Seuls sept patients ont été inscrits sur le registre de non inclusion, ce qui n'a pas permis d'effectuer les comparaisons prévues.

8.2.2 Données descriptives

➤ Caractéristiques démographiques et générales des patients

Plus de la moitié des patients étaient issus de la région parisienne (28,0 %) et du sud-est (25,9 %).

La répartition des patients en fonction de la prise en charge à l'inclusion pour au moins un œil éligible est la suivante :

- Surveillance seule : n = 426
- Laser seul : n = 24
- Anti- VEGF : 521 patients dont :
 - LUCENTIS : n = 508
 - AVASTIN : n = 5
 - MACUGEN : n = 0
 - EYLEA : n = 10
- Corticothérapie intravitréenne : n = 75

Les patients étaient majoritairement des hommes (53,1 %). L'âge moyen des patients était de 67 ans et 70,2 % d'entre eux avaient entre 60 et 79 ans. L'IMC moyen était de $30,0 \pm 6,0$.

Caractéristiques du diabète

La proportion de données manquantes pour les variables caractérisant le diabète était élevée (entre 21,0 % et 52,6 %). Quatre patients sur cinq (80,3 %) étaient définis comme atteints de diabète de type 2. Toutefois, cette proportion de patients atteints de diabète de type 2 est probablement sous-estimée dans cette étude car plusieurs patients classés en type 1 ont été reclassés en type 2 par le Comité Scientifique en raison d'un traitement par antidiabétiques oraux et/ou un analogue du GLP1. Il est probable que d'autres patients classifiés type 1 soient en fait des diabètes de type 2, qui n'ont pas pu être reclassés du fait de l'absence de données pour leur traitement antidiabétique (plus d'un quart des patients).

L'ancienneté moyenne du diabète était de l'ordre de 20 ans, l'hémoglobine glyquée de 7,5 ($\pm 1,3$) % en moyenne (médiane de 7,4 %). A noter que le taux d'hémoglobine glyquée était manquant pour la moitié des patients. Soixante-dix pour cent des patients avaient au moins un traitement antidiabétique, 0,9 % n'avait pas de traitement mais aucune information n'était disponible pour 27,3 % des patients. La moitié des patients (50,5 %) était sous insulinothérapie.

Complications du diabète

Les antécédents de complications macro ou micro-angiopathiques étaient rapportés chez près d'un tiers des patients (30,3 %). Environ un patient sur huit (12,2 %) avait des antécédents de pathologie coronarienne et moins d'un sur vingt (4,4 %) des antécédents vasculaires cérébraux. Pour les microangiopathies, 11,4 % avaient une neuropathie diabétique, 9,7 % une néphropathie diabétique et 5,2 % une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

La pression artérielle était normale (PAS < 140 mmHg et PAD < 90 mmHg) pour 21,8 % des patients et anormale (PAS \geq 140 mmHg et PAD \geq 90 mmHg) pour 19,3 % des patients. Les valeurs de pression artérielles étaient manquantes pour 58,9 % des patients. Parmi les 388

patients dont le traitement antihypertenseur était connu, il s'agissait majoritairement d'un traitement par monothérapie (46,4 %). Les autres comorbidités relevées concernaient 37,1 % des patients pour l'hypercholestérolémie, 17,5 % pour l'hyperlipidémie et 8,6 % pour les apnées du sommeil. En fonction de la prise en charge prescrite à l'inclusion, il n'y avait pas de différence notable pour ces caractéristiques.

➤ **Caractéristiques de l'OMD des patients analysables**

L'ancienneté de la rétinopathie, donnée renseignée pour environ trois quart des patients, était en moyenne de 4,5 (\pm 4,5) ans. L'œdème maculaire était présent depuis plus de 6 mois pour 74,1 % des patients et bilatéral pour les deux tiers des patients (67,3 %). Tous les patients analysables avaient au moins un œil éligible (atteint d'OMD avec une baisse d'acuité visuelle et une MAVC \leq 5/10). Les deux yeux étaient éligibles chez 43,9 % des patients.

Un peu plus de la moitié des patients (52,1 %) présentaient une acuité visuelle du meilleur œil \geq 70 lettres. Peu de patients (1,3 %) avaient une vision très dégradée avec une acuité visuelle de leur meilleur œil $<$ 20 lettres.

En fonction de la prise en charge prescrite à l'inclusion, la présence d'une atteinte bilatérale était moins fréquente chez les patients du groupe LUCENTIS que chez ceux du groupe sous surveillance seule (OMD bilatéral : 69,1 % versus 76,3 %, deux yeux OMD éligibles : 45,9 % versus 55,9 %).

➤ **Caractéristiques des yeux OMD éligibles**

Parmi les yeux des 918 patients analysables, 1 321 (71,9 %) étaient des yeux OMD éligibles, c'est-à-dire atteints d'OMD avec une baisse d'acuité visuelle et une MAVC \leq 5/10 le jour de l'inclusion.

Caractéristiques fonctionnelles et anatomiques des yeux OMD éligibles :

La MAVC des yeux OMD éligibles à l'inclusion était en moyenne de 53,5 (\pm 16,9) lettres. La pression intraoculaire moyenne était de 15,7 (\pm 3,4) mmHg. L'épaisseur de la zone centrale de la rétine était en moyenne de 415 (\pm 145) μ m.

En fonction de la prise en charge prescrite à l'inclusion, il n'y avait pas de différence notable pour ces variables, à l'exception d'une MAVC à l'inclusion légèrement plus élevée chez les patients traités par LUCENTIS par rapport à ceux sous surveillance seule (54,1 lettres versus 52,6 lettres).

Comorbidités ophtalmologiques à l'inclusion des yeux OMD éligibles :

La majorité des yeux (71,3 %) présentaient au moins une comorbidité ophtalmologique à l'inclusion, essentiellement une cataracte, opérée (36,9 %) ou non opérée (30,1 %), et 14 patients (1,1 %) présentaient une rubéose irienne.

En fonction de la prise en charge prescrite à l'inclusion, les yeux traités par corticothérapie intravitréenne présentaient plus souvent une cataracte opérée (44,2 %) que ceux des autres groupes de traitement.

Examens ophtalmologiques à l'inclusion pour les yeux OMD éligibles :

Une angiographie à la fluorescéine a été réalisée pour seulement 15,1 % des yeux éligibles alors que l'OCT a été réalisée dans 88,6 % des cas. Des pourcentages similaires ont été observés pour les yeux OMD éligibles pour lesquels un traitement anti-VEGF a été prescrit à l'inclusion (88,5 % et 16,2 % respectivement). L'angiographie a été plus fréquente (55,2 % des cas) lorsque que la prise en charge à l'inclusion était le laser (29 yeux).

Caractéristiques de l'OMD des yeux OMD éligibles :

Les formes d'OMD diffuses étaient majoritaires (61,8 %), les formes focales représentant 22,0 % des cas et les formes mixtes 16,0 % des cas.

Parmi les yeux OMD éligibles traités par LUCENTIS, 67,0 % présentaient une forme diffuse, 16,0 % une forme focale et 16,8 % une forme mixte (non renseigné pour 0,2 % des yeux).

Parmi les yeux OMD éligibles traités par laser à l'inclusion, 62,1 % présentaient une forme focale conformément à la stratégie thérapeutique, 34,5 % une forme mixte et seulement 3,4 % une forme diffuse.

Une rétinopathie diabétique était rapportée pour 97,1 % des yeux OMD éligibles et elle était non proliférante pour 57,8 % des yeux OMD éligibles. La rétinopathie diabétique était associée à au moins une complication chez 5,9 % des yeux, que ce soit une hémorragie du vitré (4,3 %) ou un décollement de la rétine (1,9 %).

En fonction de la prise en charge prescrite à l'inclusion, il n'y avait pas de différence notable pour ces variables, à l'exception des yeux traités par corticothérapie intravitréenne qui présentaient moins de complications de la rétinopathie diabétique que les autres (1,2 % versus 6,6 % pour la surveillance seule, 3,4 % pour le laser seul et 6,3 % pour LUCENTIS).

Histoire de l'OMD à l'inclusion des yeux OMD éligibles :

Près de trois quarts des yeux (73,6 %) avaient un OMD diagnostiqué depuis de plus de 6 mois. La baisse visuelle associée à l'OMD était également identifiée depuis plus de 6 mois pour un peu plus de la moitié des yeux (57,2 %).

Au diagnostic de la baisse d'acuité visuelle, la MAVC était de 56,9 ($\pm 18,8$) lettres. Une diminution moyenne de la MAVC de 3,4 ($\pm 15,8$) lettres était observée entre la MAVC rapportée au diagnostic et la MAVC rapportée à l'inclusion.

En fonction de la prise en charge prescrite à l'inclusion, il n'y avait pas de différence notable pour ces variables.

Parmi les yeux OMD éligibles, 64,6 % avaient déjà reçu un traitement pour leur baisse d'acuité visuelle due à l'OMD avant leur inclusion.

Traitements antérieurs des yeux OMD éligibles :

Le pourcentage d'yeux éligibles ayant reçu au moins un traitement antérieur était de 64,6 % avec un nombre moyen de 1,7 ($\pm 0,9$) traitements et une durée moyenne de 16,3 ($\pm 18,6$) mois entre le début du premier traitement et la fin du traitement le plus récent.

En fonction de la prise en charge prescrite à l'inclusion, la proportion des yeux ayant reçu au moins un traitement antérieur apparaît plus faible dans le groupe laser seul (37,9 %) que dans les groupes surveillance seule (65,2 %), corticothérapie intravitréenne (79,1 %) et LUCENTIS (63,1 %).

Le principal traitement antérieur reçu était un anti-VEGF : 56,1 % des yeux éligibles ont reçu au moins un traitement par anti-VEGF, LUCENTIS dans la majorité de cas (93,5 %). Le laser maculaire était un traitement antérieur dans 20,5 % des cas, la corticothérapie intravitréenne dans 16,8 % des cas et la vitrectomie dans 5,9 % des cas.

Dans le groupe des yeux OMD éligibles traités à l'inclusion par LUCENTIS, 63,1 % avaient déjà déjà reçu un traitement, majoritairement un anti-VEGF (58,6 %). Il s'agissait de LUCENTIS dans la majorité des cas (96,8 %) avec une moyenne de $5,9 \pm 4,7$ injections antérieures. Le laser maculaire était un traitement antérieur dans 17,3 % des cas avec $1,5 \pm 0,9$ séances antérieures et 10,4 % de ces yeux avaient reçu un traitement par corticothérapie intravitréenne ($1,9 \pm 1,6$ injection en moyenne). Très peu de ces yeux avaient eu précédemment une vitrectomie (4,1 %).

Dans le groupe LUCENTIS, il y avait moins de traitements antérieurs par corticothérapie intravitréenne (10,4 %) que dans les groupes surveillance seule (18,6 %) et corticothérapie intravitréenne (50,0 %).

Traitements à l'inclusion des yeux OMD éligibles :

Pour les yeux OMD éligibles, la prise en charge prescrite majoritairement au moment de l'inclusion était un traitement par anti-VEGF (49,6 %), suivi par la surveillance (41,1 %). Un faible nombre d'yeux était traité par corticothérapie intravitréenne (6,5 %) et par le laser seul (2,2 %).

Pour les anti-VEGF prescrits, il s'agissait essentiellement de LUCENTIS (97,1 %), avec quelques yeux traités par EYLEA (2,0 %) ou AVASTIN (1,2 %) et aucun par MACUGEN.

Dans le groupe des yeux OMD éligibles pour lesquels un traitement par LUCENTIS a été prescrit, certains yeux (2,5 %) ont fait l'objet d'une co-prescription :

- de laser maculaire : 8 yeux (1,3 %) ;
- de corticothérapie intravitréenne : 2 yeux (0,3 %) ;
- d'un autre anti-VEGF : 2 yeux (0,3 %) ;
- d'une vitrectomie : 4 yeux (0,6 %).

➤ **Caractéristiques des yeux OMD éligibles naïfs de traitement**

Parmi les yeux OMD éligibles, 459 yeux n'avaient pas reçu de traitement antérieur pour la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD, et donc étaient considérés comme naïfs de traitement.

Caractéristiques fonctionnelles et anatomiques des yeux OMD éligibles naïfs de traitement:

La MAVC des yeux naïfs de traitement à l'inclusion était en moyenne de 55,2 (\pm 17,5) lettres, et légèrement plus élevée que dans la population des yeux OMD éligibles (53,5 (\pm 16,9) lettres). La pression intraoculaire moyenne était de 15,4 (\pm 3,4) mmHg, l'épaisseur de la zone centrale de la rétine était en moyenne de 418 (\pm 125) μ m.

Comorbidités ophtalmologiques à l'inclusion des yeux OMD éligibles naïfs de traitement :

Comme pour l'ensemble des yeux OMD éligibles, la majorité des yeux naïfs de traitement présentait au moins une comorbidité ophtalmologique à l'inclusion (72,1 %).

Par rapport à la population des yeux OMD éligibles totale, les yeux éligibles naïfs présentaient plus souvent une cataracte non opérée (39,2 % *versus* 30,1 %). Une rubéose irienne était présente pour quatre yeux (0,9 %).

Examens ophtalmologiques à l'inclusion pour les yeux OMD éligibles naïfs de traitement :

Une angiographie à la fluorescéine a été réalisée de façon peu fréquente (24,4 %), contrairement à l'OCT (88,5 % des cas). Pour les yeux OMD éligibles naïfs de traitement mis sous anti-VEGF à l'inclusion, l'examen a comporté principalement une OCT (86,7 %), l'angiographie à la fluorescéine ayant été réalisée pour 27,0 % des yeux. Pour les yeux traités par laser à l'inclusion (n = 18), un peu plus de la moitié des patients (55,6 %) a eu une angiographie à la fluorescéine et tous les patients ont eu un examen par OCT.

Caractéristiques de l'OMD des yeux OMD éligibles naïfs de traitement :

Dans le sous-groupe des yeux OMD éligibles naïfs de traitement, la proportion d'OMD diffus était de 55,6 %, celle des formes focales de 28,3 % et celle des formes mixtes de 15,5 %.

Pour les yeux OMD éligibles naïfs de traitement traités par LUCENTIS à l'inclusion, les formes diffuses représentaient 63,4 % des cas, les formes focales 19,4 % et les formes mixtes 16,8 %.

Pour ceux traités par laser à l'inclusion (n = 18), les formes focales représentaient 55,6 % des cas et les formes mixtes 44,4 % des cas.

La rétinopathie diabétique était non proliférante pour 67,3 % des yeux éligibles naïfs de traitement antérieur, et semble un peu moins sévère que chez les yeux OMD éligibles en général (67,3 % *versus* 57,8 % de rétinopathie non proliférante, 17,2 % *versus* 28,0 % de rétinopathie inactivée par PPR). La rétinopathie diabétique était associée à au moins une complication chez 5,4 % des yeux : une hémorragie du vitré (3,7 %) ou un décollement de la rétine (1,7 %).

Dans la stratification selon la prise en charge à l'inclusion, les yeux éligibles naïfs du groupe LUCENTIS présentaient un stade de rétinopathie moins sévère que ceux du groupe sous surveillance seule (69,8 % *versus* 62,9 % de rétinopathie non proliférante, 13,8 % *versus* 22,0 % de rétinopathie inactivée par PPR).

Histoire de l'OMD des yeux naïfs de traitement :

Globalement, la pathologie oculaire était plus récente pour les yeux naïfs de traitement avec 52,5 % d'OMD diagnostiquée depuis moins de 6 mois et 44,9 % de baisse visuelle de l'OMD de moins d'un mois (*versus* 23,3 % et 28,0 % pour les yeux OMD éligibles).

La MAVC au diagnostic de la baisse d'acuité visuelle était en moyenne de 57,3 ±18,9 lettres, du même ordre que pour l'ensemble des yeux OM-D éligibles (56,9 ±18,8 lettres).

Selon la stratification de la prise en charge à l'inclusion, l'ancienneté de l'OMD, comme la baisse d'acuité visuelle, était en moyenne plus récente parmi les yeux naïfs de traitement traités par LUCENTIS (ancienneté de l'OMD de 6,6 mois *versus* 16,1 mois ; ancienneté de la baisse d'acuité visuelle de plus de 6 mois chez 35,8 % *versus* 53,5 %).

Traitements à l'inclusion des yeux OMD éligibles naïfs de traitement :

Pour ces yeux OMD éligibles naïfs de traitement, la prise en charge prescrite à l'inclusion était pour la moitié d'entre eux un traitement par anti-VEGF (50,8 %), suivi par la surveillance seule (40,5 %) ; une corticothérapie intravitréenne et un laser seul n'étaient instaurés respectivement que pour 3,9 % des yeux. Pour les anti-VEGF prescrits, il s'agissait presque exclusivement de LUCENTIS (99,6 %), d'AVASTIN pour deux yeux (0,8 %), dont un en co-traitement par la suite avec LUCENTIS ; et aucun œil naïf n'était concerné par MACUGEN ou EYLEA.

➤ **Représentativité des données**

D'après les données recueillies, les données générales caractérisant les patients et la pathologie sous-jacente (poids, taille, caractéristiques du diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, antécédents médicaux) étaient très fréquemment manquantes, ce qui ne permet pas d'assurer la représentativité des données.

08.3 Résumé & discussion

Dans son avis du 22 juin 2011 concernant l'inscription de LUCENTIS dans l'extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), la Commission a demandé au laboratoire de fournir des données complémentaires permettant d'évaluer la place de LUCENTIS par rapport aux alternatives disponibles (laser, corticoïdes, autres...) dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique en France ainsi que l'impact de LUCENTIS sur l'évolution de l'acuité visuelle (à moyen et long termes), sur la qualité de vie, le handicap évité des patients traités.

Pour répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a mis en place l'étude BOREAL OMD-D comportant :

- une **étude transversale ou Observatoire** BOREAL OM-D afin d'évaluer la place de LUCENTIS dans la prise en charge de la pathologie ;
- une **cohorte prospective** ou Cohorte BOREAL OM-D afin d'évaluer l'évolution de l'acuité visuelle à 12 mois des patients débutant un traitement par LUCENTIS pour une baisse d'acuité visuelle due à un OMD-D ainsi que de décrire les modalités d'utilisation du traitement et de suivi.

Les résultats examinés dans cet avis sont ceux de l'Observatoire BOREAL.

Entre le 11 décembre 2013 et le 4 janvier 2015, 918 patients analysables ont été inclus dans l'Observatoire BOREAL OM-D par 108 ophtalmologistes spécialistes de la rétine. Ces patients étaient âgés en moyenne de 67 ans, avec un peu plus d'hommes que de femmes (53 % *versus* 47 %). Trois patients sur dix présentaient au moins un antécédent de complication macro ou micro-angiopathique. Deux tiers des patients avaient une hypertension artérielle. L'OMD était présent depuis plus de 6 mois pour 74 % des patients et bilatéral pour la majorité des patients (67 %).

L'ensemble de ces patients a permis de sélectionner 1 321 yeux OMD éligibles (yeux atteints d'OMD avec baisse d'acuité visuelle et MAVC $\leq 5/10$ le jour de l'inclusion) avec une MAVC moyenne à l'inclusion de 53,5 lettres. En majorité, les yeux étaient atteints de rétinopathie diabétique non proliférante (58 %) et avaient au moins une comorbidité ophtalmologique à l'inclusion (71,3 %). L'OMD et la baisse d'acuité visuelle secondaire à l'OMD étaient diagnostiqués depuis plus de 6 mois pour plus de la moitié des yeux et 854 yeux (65 %) avaient déjà reçu un traitement antérieur pour le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à l'OMD. Les formes diffuses étaient prépondérantes (61,8 % des yeux OMD éligibles), les formes focales représentant 22,0 % des cas et les formes mixtes 16,0 %.

Parmi les 459 yeux naïfs de traitement, la MAVC moyenne à l'inclusion était de 55,2 lettres. La majorité des yeux présentait également une rétinopathie diabétique non proliférante (67 %) et au moins une comorbidité ophtalmologique à l'inclusion (72 %). L'OMD et la baisse d'acuité visuelle secondaire à l'OMD étaient plus récents que pour l'ensemble des yeux OMD éligibles, avec plus de la moitié des yeux (64 %) diagnostiqués depuis moins de 6 mois.

Sur la période étudiée, la prise en charge prescrite à l'inclusion dans l'étude, pour les yeux OMD éligibles comme pour les yeux OMD éligibles naïfs de traitement, était principalement un anti-VEGF pour environ 50 % des yeux et la surveillance seule pour environ 40 % des yeux, alors que la corticothérapie intravitréenne et le laser maculaire ne concernaient que quelques patients. La prescription de LUCENTIS paraît donc importante comparée à celle du laser qui est le traitement de référence. L'anti-VEGF prescrit était le LUCENTIS dans quasiment tous les cas (> 97 %). A noter qu'EYLEA, l'autre anti-VEGF disponible dans cette indication a été très peu prescrit dans la mesure où cette spécialité n'était pas encore remboursable dans cette indication au moment de l'étude, de même l'implant de dexaméthasone OZURDEX.

Cette forte proportion d'yeux traités par anti-VEGF pourrait s'expliquer par l'inclusion de patients ayant un OMD sévère avec des formes diffuses plus fréquentes pour des acuités visuelles $\leq 5/10$. En effet, parmi les yeux OMD éligibles traités par LUCENTIS, 67,0 % présentaient une forme diffuse, 16,0 % une forme focale et 16,8 % une forme mixte (données manquantes pour 0,2 % des yeux).

De même, dans le sous-groupe des yeux OMD éligibles naïfs de traitement traités par LUCENTIS à l'inclusion, la proportion d'OMD de type diffus était de 63,4 %, les formes focales représentant 19,4 % des cas et les formes mixtes 16,8 % des cas.

Actuellement, l'OCT est l'examen de référence pour diagnostiquer des oedèmes maculaires et en évaluer l'épaisseur. L'angiographie à la fluorescéine complète l'examen en mettant en évidence les zones de diffusion et permettant de classer les oedèmes en type focal, diffus ou mixte. Le laser étant réservé aux formes focales et les anti-VEGF aux formes diffuses, cette détermination est importante pour le choix du traitement. Les résultats de cette étude montrent que seulement 15 % des yeux OMD éligibles ont bénéficié d'une angiographie à la fluorescéine alors que l'OCT a été réalisée pour 88 % des yeux. Il est surprenant de voir que malgré ce faible pourcentage d'angiographies à la fluorescéine réalisées, quasiment tous les OMD ont été classés, ce qui laisse un doute sur la pertinence des informations mentionnées dans le formulaire et/ou leur exhaustivité.

Dans la prise en charge de la baisse visuelle secondaire à un OMD, le contrôle de la glycémie et de la pression artérielle sont des prérequis à la mise sous traitement or les valeurs d'hémoglobine glyquée et de pression artérielle sont manquantes pour une proportion importante de patients (25 % et 58,9 % respectivement), ce qui laisse supposer, qu'en pratique, la normalisation de la glycémie et de la pression artérielle ne sont pas systématiques avant la mise sous traitement, en particulier pour débiter un traitement par LUCENTIS.

En conclusion, la proportion d'yeux traités par anti-VEGF est importante y compris pour les yeux naïfs de traitement. Une explication pourrait être l'inclusion de formes plus sévères, donc de formes diffuses plus fréquentes. Il existe cependant, un doute sur la pertinence et l'exhaustivité des données recueillies. Les conditions de prescription de LUCENTIS semblent respectées pour la majorité des yeux inclus dans cette étude, toutefois les données manquantes sont nombreuses,

que ce soit pour le type d'OMD traité (environ un tiers des cas), le contrôle de la glycémie (environ un quart de cas) et de la pression artérielle (près de deux tiers de cas), ce qui suggère le non-respect des conditions de prescription pour un grand nombre de patients. De plus, la représentativité des médecins et des patients inclus dans l'étude n'est pas assurée.

La Commission est dans l'attente des données sur l'impact de LUCENTIS sur l'évolution de l'acuité visuelle à moyen et long termes (jusqu'à 36 mois de suivi), sur la qualité de vie, le handicap évité des patients traités et les modalités d'utilisation du traitement et de suivi de la cohorte prospective de l'étude BOREAL-OM-D.

09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Actuellement, en l'absence de données à long terme sur l'utilisation du ranibizumab en monothérapie et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, le traitement par photocoagulation au laser reste le traitement de référence dans les formes focales n'impliquant pas le centre de la macula (sans baisse visuelle significative) ou en cas d'atteinte centrale (avec baisse visuelle) secondaire à des diffusions à partir de microanévrismes proches du centre de la macula (au-delà de 1000 à 1500 µm de la fovéola).

Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire dans les formes diffuses (avec baisse visuelle significative) et les formes focales impliquant le centre de la macula ou en présence de microanévrismes proches du centre de la macula (à moins de 1000 à 1500 µm de la fovéola). Le traitement par ranibizumab doit être instauré lorsque l'acuité visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, **et uniquement si la prise en charge du diabète (respect des objectifs d'HbA1c) et la prise en charge des autres facteurs de risque associés à l'OMD (en particulier l'hypertension artérielle, mais aussi dyslipidémie et syndrome d'apnées du sommeil) ont été optimisées.**

En l'absence de données spécifiques, LUCENTIS n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses.

La place du ranibizumab reste à préciser en cas d'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.

La Commission est dans l'attente des données sur l'impact de LUCENTIS sur l'évolution de l'acuité visuelle (à moyen et long termes), sur la qualité de vie, le handicap évité des patients traités et les modalités d'utilisation du traitement et de suivi de la cohorte prospective de l'étude BOREAL-OM-D.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 22 juin 2011.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 juin 2015****LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie**

Boîte de 1 seringue préremplie de 0,165 ml (CIP : 34009 276 711 9 7)

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable

Boîte de 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille-filtre, aiguille pour injection et seringue (CIP : 34009 378 101 5 9)

Boîte de 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille-filtre (CIP : 34009 300 078 3 9)

Boîte de 1 flacon de 0,23 ml (CIP : 34009 276 054 8 2)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

| | |
|----------------------|---|
| DCI | ranibizumab |
| Code ATC (2015) | S01LA04 (agent anti-néovascularisation oculaire) |
| Motif de l'examen | Résultats définitifs de l'étude observationnelle LUEUR |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication concernée | « Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | Date de l'AMM (procédure centralisée) : 22 janvier 2007 Modification de l'AMM : <ul style="list-style-type: none">- 19/12/2007 : modification du conditionnement (flacon de 0,23 mL)- 06/01/2011 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique- 27/05/2011 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine- 04/07/2013 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte- 09/09/2013 : ajout d'une présentation en flacon sans aiguille-filtre, sans aiguille pour injection, ni seringue.- 24/10/2013 : ajout d'une présentation en seringue pré-remplie- 04/09/2014 : harmonisation des posologies entre les différentes indications- 12/12/2014 : ajout d'une présentation en flacon avec aiguille-filtre Plan de gestion des risques |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie Médicament d'exception |
| Classement ATC | (2015) S organe sensoriel S01 médicaments ophtalmologiques S01L médicaments pour les troubles oculaires vasculaires S01LA agents anti-néovascularisation oculaire S01LA04 ranibizumab |

02 CONTEXTE

Pour répondre aux demandes d'étude de la Commission de la transparence (avis du 28 mars 2007) et du CEPS, le laboratoire a mis en place une étude observationnelle, prospective, multicentrique, en France métropolitaine, portant sur des patients ayant une DMLA néovasculaire ou traités par LUCENTIS quelle qu'en soit l'indication. Cette étude comporte deux volets :

- un volet transversal, destiné à décrire les caractéristiques des patients et de leur prise en charge thérapeutique (1000 à 1100 patients prévus au protocole, 1042 patients inclus de juillet 2008 à juin 2009)
- un volet longitudinal (suivi total de 4 ans) incluant les patients atteints de DMLA néovasculaire et traités par LUCENTIS ou MACUGEN, dont l'objectif principal était de décrire l'évolution de l'acuité visuelle à 2 ans.

Lors de l'examen de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, le laboratoire avait fourni un rapport intermédiaire avec un recul de 2 ans (voir avis du 21/11/2012).

Dans le présent avis sont examinés les données issues du rapport final avec un recul de 4 ans.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« LUCENTIS est indiqué chez les adultes dans :

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
- le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)
- le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)
- le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte. »

04 POSOLOGIE

« Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD et d'OBVR ou d'OVCR, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires.

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, Lucentis devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluoréscéine.

Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de deux semaines à la fois dans les cas de DMLA mais pourra être prolongé d'un mois à la fois dans les cas d'OMD. Dans les cas d'OBVR ou d'OVCR, les intervalles de traitement peuvent également être allongés graduellement, cependant les données sont insuffisantes pour conclure sur la durée de ces intervalles. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence.

Dans le traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF, chez de nombreux patients une ou deux injections s'avèrent suffisantes au cours de la première année, alors que chez d'autres patients, un traitement plus fréquent peut être nécessaire (voir rubrique 5.1).

Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR

Des données concernant l'administration concomitante de Lucentis et d'une photocoagulation au laser sont disponibles (voir rubrique 5.1). Si les deux traitements sont réalisés le même jour, Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser. Lucentis peut être administré aux patients ayant été traités précédemment par photocoagulation au laser.

Lucentis et thérapie photodynamique par Visudyne dans la NVC secondaire à une MF
Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante de Lucentis et de Visudyne.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lucentis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Rappel des précédentes évaluations dans le traitement de la DMLA

| | |
|-----------------------|---|
| Date de l'avis | 28 mars 2007 (inscription) |
| Indication | « Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) » |
| SMR | <p>La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité en France chez les patients de plus de 50 ans. Parmi les formes sévères de la DMLA, les formes exsudatives ou néo-vasculaires sont responsables du plus grand nombre de baisses sévères d'acuité visuelle.</p> <p>Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la maladie.</p> <p><u>Intérêt de santé publique :</u></p> <p>Le fardeau de santé publique représenté par la DMLA exsudative de type rétro-fovéolaire est modéré.</p> <p>L'amélioration de la prise en charge de la DMLA constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO¹).</p> <p>Au vu des données disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes, un impact modéré est attendu de la spécialité LUCENTIS sur la morbidité liée à la DMLA (en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement).</p> <p>Toutefois la transposabilité des résultats des essais à la pratique n'est pas assurée en raison :</p> <ul style="list-style-type: none">- des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme,- de l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes et des interrogations sur les critères du retraitement,- des doutes sur la maîtrise et le strict respect de la procédure d'injection qui sont indispensables afin de limiter la survenue d'événements |

¹ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

| | |
|-------------------------|--|
| | <p>indésirables locaux graves,</p> <p>La spécialité LUCENTIS devrait, malgré tout, être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.</p> <p>En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS. Cet intérêt est modéré.</p> <p>L'efficacité et la tolérance de LUCENTIS ont été étudiées dans des études ayant inclus uniquement des patients atteints de DMLA avec néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovolaire. Chez ces patients, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est considéré comme important.</p> <p>Le ranibizumab est un traitement de première intention.</p> <p>Il existe des alternatives thérapeutiques (MACUGEN, VISUDYNE).</p> <p>Le service médical rendu par LUCENTIS est important dans la DMLA exsudative rétrofovolaire.</p> <p>En l'absence de données d'efficacité et de tolérance de LUCENTIS dans la DMLA exsudative extrafovolaire, la commission ne peut se prononcer sur le service médical rendu par LUCENTIS dans ce type d'atteinte.</p> |
| ASMR | LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans la prise en charge des patients atteints de DMLA avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovolaire . |
| Etudes demandées | <p>La commission de la Transparence souhaite disposer de données sur le suivi des patients atteints de DMLA traités par LUCENTIS en France. L'objectif est de documenter, en situation réelle de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, traitements antérieurs, traitements associés....), - les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier le schéma posologique (posologie et fréquence des injections) et les modalités de suivi de l'acuité, - l'impact de ce traitement sur l'évolution de l'acuité visuelle à moyen et long termes et sur la qualité de vie et le handicap évité de ces patients. - l'impact de la tolérance sur le maintien du traitement, - les facteurs prédictifs de réponse au traitement. <p>Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. La durée de l'étude, déterminée par le comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission.</p> |

| | |
|-----------------------|---|
| Date de l'avis | 21 novembre 2012 (renouvellement de l'inscription) |
| Indication | « Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) » |
| SMR | <p>La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité en France chez les patients de plus de 50 ans. Parmi les formes sévères de la DMLA, les formes exsudatives ou néo-vasculaires sont responsables du plus grand nombre de baisses sévères d'acuité visuelle.</p> <p>Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la maladie.</p> <p>L'efficacité et la tolérance de LUCENTIS ont été étudiées dans des études ayant inclus uniquement des patients atteints de DMLA avec néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovolaire. Chez ces patients, le</p> |

| | |
|------|---|
| | <p>rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est considéré comme important.</p> <p>Le ranibizumab est un traitement de première intention.</p> <p>Il existe des alternatives thérapeutiques moins efficaces (MACUGEN, VISUDYNE).</p> <p>Intérêt de santé publique :</p> <p>Le fardeau de santé publique représenté par la DMLA exsudative de type rétrofovéolaire est modéré.</p> <p>L'amélioration de la prise en charge de la DMLA constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO).</p> <p>Au vu des données disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes, il est attendu un impact modéré de LUCENTIS sur la morbidité liée à la DMLA, en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement.</p> <p>Les résultats de l'étude observationnelle LUEUR ont confirmé l'efficacité (perte de moins de 15 lettres ETDRS) à 2 ans de Lucentis dans la DMLA en pratique courante.</p> <p>La spécialité LUCENTIS permet d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.</p> <p>En conséquence, un intérêt de santé publique est rendu par la spécialité LUCENTIS. Cet intérêt est modéré.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :</p> <p>Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste <u>important</u> dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec une néovascularisation choroïdienne <u>rétrofovéolaire</u>.</p> |
| ASMR | <p>Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu importante (<u>ASMR II</u>) de LUCENTIS 10 mg/ml est maintenue dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.</p> |

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

| DCI | Classe pharmacothérapeutique identique | Nom (Laboratoire) | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR | Prise en charge |
|--------------|---|----------------------------|--|----------------------------|----------------------------|---|-----------------|
| aflibercept | Oui | EYLEA (Bayer Santé Pharma) | Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) | 03/04/2013 | important | EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable. | Oui |
| pegaptamib | Oui | MACUGEN (Pfizer) | Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) | 29/11/2006 | Important | (ASMR V) par rapport à VISUDYNE dans les indications communes aux deux spécialités. (ASMR III) dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative rétrofovéolaire ne relevant pas des indications de VISUDYNE, notamment dans les formes avec néovascularisation choroïdienne à peine visible. | Oui |
| vertéporfine | Non L01XD02 (agent photosensibilisant pour thérapie photodynamique) | VISUDYNE (Novartis S.A.S.) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement des patients adultes atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire à prédominance visible. ▪ Traitement des patients adultes présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte. | 03/10/2012 (réinscription) | Important Important | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de modification de l'ASMR : L'amélioration du service médical rendu est majeure (niveau I). (avis du 11/10/200) ▪ Pas de modification de l'ASMR : L'amélioration du service médical rendu est majeure (niveau I). (avis du 20/11/2002) | Oui Oui |

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

EYLEA, autre anti-VEGF, est le comparateur le plus cliniquement pertinent.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Résultats définitifs de l'étude observationnelle LUEUR

Pour répondre aux demandes d'étude de la Commission de la transparence (avis du 28 mars 2007) et du CEPS, le laboratoire a mis en place une étude observationnelle, prospective, multicentrique, en France métropolitaine, portant sur une cohorte de patients ayant une DMLA néovasculaire ou traités par LUCENTIS quelle qu'en soit l'indication. Cette étude comporte deux volets :

- un volet transversal, destiné à décrire les caractéristiques des patients et de leur prise en charge thérapeutique (1000 à 1100 patients prévus au protocole, 1042 patients inclus de juillet 2008 à juin 2009). Les résultats de ce volet sont décrits dans l'avis du 21/11/2012.
- un volet longitudinal (suivi total de 4 ans) incluant les patients atteints de DMLA néovasculaire et traités par LUCENTIS ou MACUGEN, dont l'objectif principal était de décrire l'évolution de l'acuité visuelle à 2 ans par rapport à l'inclusion (500 patients prévus, 534 inclus).
Les objectifs secondaires étaient de décrire sur 4 ans l'évolution de l'acuité visuelle fonctionnelle (mesurée par l'échelle VFQ-25), l'évolution de la qualité de vie et d'évaluer et décrire le mésusage.
Pour le suivi de l'acuité visuelle, un modèle à effet aléatoire a été adopté pour prendre en compte les données manquantes (biais de sélection des données) sous l'hypothèse de données manquantes « au hasard » MAR (Missing at Random). Pour les autres critères de jugement, les données n'ont pas été remplacées.

Ci-après sont présentés les résultats à 4 ans du volet longitudinal.

Sur les 534 patients inclus dans le volet longitudinal, 517 ont été analysés. Les raisons d'exclusion de l'analyse étaient : l'absence totale de suivi pour 7 patients (ni questionnaire patient, ni consultation), l'absence de traitement par LUCENTIS au cours de suivi pour 6 patients naïfs à l'inclusion (traitement programmé mais pas débuté), traitement à l'inclusion par MACUGEN pour 4 patients.

La durée moyenne du suivi dans l'étude des patients analysés était de $43,00 \pm 10,84$ mois.

Parmi les 517 patients inclus dans la population d'analyse, 40 sont décédés au cours du suivi, 10 ont retiré leur consentement et 20 ont été perdus de vue.

Parmi les 517 patients analysés, seuls 80 (15,5 %) étaient naïfs de LUCENTIS et 50 (9,7 %) étaient similaires aux études pivots (naïfs de tout traitement antérieur et ayant un score ETDRS entre 25 et 70 lettres avant initiation de LUCENTIS dans l'œil traité).

206 patients (39,8 %) avaient une DMLA bilatérale à l'inclusion, dont 75 (36,4 % des patients avec atteinte bilatérale) avaient les deux yeux traités par LUCENTIS.

Au total, 591 yeux ont été inclus dans l'analyse (population d'analyse « yeux ») dont 90 yeux naïfs de LUCENTIS et 59 yeux similaires aux études pivots.

Rappel de caractéristiques des patients à l'inclusion

Il s'agissait de femmes dans 62 % des cas. L'âge moyen à l'inclusion était de 78 ans, 32 % étaient fumeurs ou anciens fumeurs. Une cataracte importante non opérée était rapportée pour 8,7 % des patients. Ces caractéristiques sont comparables à celles observées pour les patients naïfs de LUCENTIS et ceux similaires aux études pivots.

L'acuité visuelle moyenne des yeux inclus était de 55 ± 21 lettres ETDRS pour l'ensemble des yeux. Bien qu'ayant été diagnostiqués en moyenne plus récemment (7 mois pour les yeux naïfs versus 16 mois pour l'ensemble des yeux), les yeux initiant LUCENTIS à l'inclusion avaient une acuité visuelle plus faible (46 ± 20 lettres). Ces données étaient comparables aux acuités visuelles moyennes à l'inclusion dans les essais MARINA (54 ± 13 lettres), ANCHOR (47 ± 13 lettres) et PIER (54 ± 16 lettres). 26 yeux (4,4 %) avaient avec une acuité visuelle < 15 lettres à l'inclusion.

Conditions d'utilisation

Les yeux dont le traitement a été débuté à l'inclusion présentaient majoritairement des néovascularisations rétrofovéolaires (78 %).

La phase d'induction recommandée de 3 injections mensuelles n'a pas été réalisée en pratique. Le délai moyen entre les injections d'induction chez les patients naïfs de LUCENTIS a été de 95 jours (médiane = 35) et le délai moyen pour les injections d'entretien a été de 100 jours (médiane = 57). Pour l'ensemble des yeux traités, le délai de 30 jours minimum entre deux injections pour la période d'entretien a été respecté dans 90 % des cas.

Près d'un tiers des patients naïfs ont eu moins de 3 injections (31,3 %) lors de la première année de traitement et 7,5 % des patients ont eu une seule injection.

La dose de ranibizumab administrée a été conforme au RCP (0,5 mg) pour 97,2 % des yeux, elle a été supérieure à 0,5 mg pour 2,4 % des yeux et inférieure à 0,5 mg pour 0,5 % des yeux.

Le nombre moyen de consultations de surveillance a été de 5,79 au cours de la 1^{ère} année de suivi, de 4,33 au cours de la 2^{ème} année de suivi, 4,02 au cours de la 3^{ème} année de suivi et de 3,32 au cours de la 4^{ème} année de suivi.

La principale raison pour le retraitement a été le résultat de l'OCT (43 % en période d'induction et 67 % en période d'entretien). Les retraitements ont été systématiques dans 35 % des cas en période d'induction et 16 % des cas en période d'entretien.

Rappel des résultats après un suivi de 2 ans

Le pourcentage d'yeux ayant perdu moins de 15 lettres après 2 ans (critère principal de jugement de l'étude) a été de 75,8 % pour l'ensemble des yeux analysés et 76,4 % pour les yeux naïfs de LUCENTIS à l'inclusion versus 82 % dans l'étude PIER (essai clinique avec schéma d'induction suivi d'un schéma trimestriel). Si on considère les données manquantes comme des échecs (15 % de données manquantes à 2 ans), le taux de succès sur l'ensemble des yeux analysés a été de 66 %.

L'acuité visuelle est restée stable après 2 ans de suivi avec une variation moyenne de -0,62 lettres ($IC_{95\%} = [-5,51 ; 4,26]$) pour les yeux débutant un traitement par LUCENTIS (15 % de données manquantes). Pour l'ensemble des yeux traités, l'acuité visuelle a diminué de 3,35 lettres après 2 ans.

Un quart des yeux naïfs de LUCENTIS (26 %) et 13,5 % de l'ensemble de la population ont eu une amélioration de plus de 15 lettres à 2 ans, cette dernière valeur étant proche de ce qui a été observé dans l'étude PIER (8,5 %) au cours de laquelle les patients ont été traités selon un schéma trimestriel après 3 premières injections mensuelles consécutives. Dans l'étude ANCHOR ayant utilisé un schéma mensuel, le pourcentage de patients ayant eu un gain d'au moins 15 lettres s'était maintenu à une valeur de 40 % chez les patients traités par ranibizumab pendant 2 ans.

La vision fonctionnelle moyenne des patients a faiblement diminué au cours des 2 ans de suivi de l'étude [score VFQ-25 moyen à l'inclusion : 75,6 points, évolution moyenne : $-4,83 \pm 14,88$ points sur 2 ans (données disponibles pour 89,6 % des patients)]. Le score de qualité de vie EQ-5D, peu sensible à de faibles variations de la vision, est resté stable au cours des 2 ans de suivi (0,82 à l'inclusion et 0,79 à 2 ans) (données disponibles pour 86,7 % des patients).

Résultats après un suivi de 4 ans

Le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres après 4 ans a été de 66,1 % pour l'ensemble des yeux analysés et de 69,5 % pour les yeux naïfs de LUCENTIS à l'inclusion.

L'acuité visuelle moyenne pour l'ensemble des yeux analysés a évolué de 55,2 lettres à 45,1 lettres, soit une variation de -10,2 lettres ($IC_{95\%} = [-12,3 ; -8,1]$) avec une perte de 2,3 lettres la 1^{ère} année, 2,5 lettres la 2^{ème} année, 2,6 lettres la 3^{ème} année et 2,8 lettres la 4^{ème} année.

Après 4 ans, une perte d'au moins 15 lettres a été observée chez 34 % (de l'ensemble des yeux analysés et chez 31 % des yeux naïfs de LUCENTIS. Un gain d'au moins 5 lettres a été observé chez 27,8 % de l'ensemble des yeux analysés et chez 34 % des yeux naïfs de LUCENTIS.

L'âge a été introduit dans le modèle comme seule variable explicative de l'évolution de l'acuité visuelle. La dégradation de l'acuité visuelle a été moins importante chez les patients les plus jeunes (3,2 lettres chez les patients de 60 ans versus 14,8 lettres chez les patients de 90 ans).

Le pourcentage d'yeux malvoyants (acuité visuelle de 20 à 65 lettres est resté stable après 4 ans (66,8 % à l'inclusion et de 64,4 % après 4 ans) pour l'ensemble des yeux analysés et a diminué de 88,0 % à 70,4 % dans le sous-groupe des yeux naïfs de LUCENTIS. Le pourcentage d'yeux aveugles (cécité légale : < 20 lettres) a augmenté de 5,1 % à l'inclusion à 13,6 % après 4 ans dans l'ensemble des yeux analysés et de 7,8 à 15,6 % pour le sous-groupe des yeux naïfs de LUCENTIS.

En tenant compte des deux yeux, le pourcentage de malvoyants a peu varié après 4 ans (44,2 % versus 47,3 % à l'inclusion) et le nombre de patients ayant une cécité légale est passé de 1 à 8 (3,4 %) après 4 ans.

Le score de vision fonctionnelle VFQ-25 moyen a diminué progressivement au cours des 4 années de suivi, de 75,6 points à l'inclusion à 70,2 points à 4 ans soit une diminution de 6,3 points.

Le score de qualité de vie EQ-5D a peu varié au cours des 4 années de suivi, de 0,82 à l'inclusion à 0,79 à 4 ans soit une variation de 0,04 points.

Tolérance

Au cours des 4 ans de suivi, 31 patients ont eu au moins un événement indésirable non grave oculaire ou systémique suspecté d'être lié aux différents traitements de la DMLA.

Parmi les 35 événements indésirables oculaires non graves rapportés :

- 9 ont été suspectés être liés à LUCENTIS. Ceux rapportés par plus d'un patient ont été rougeur et douleur oculaires (n = 2) et hémorragie conjonctivale (n = 2). Deux événements indésirables non mentionnés dans le RCP ont été rapportés : une madarose et une paralysie du nerf VI.
- 15 ont été suspectés être liés à la procédure d'injection.

Parmi les 4 événements indésirables systémiques non graves rapportés (au cours des deux premières années), 3 ont été suspectés être liés à LUCENTIS (allergies cutanées, nausées et céphalées).

Un total de 88 événements indésirables graves ont été rapportés, dont 61 étaient un décès ou un événement indésirable dont l'issue a été fatale. Pour les 27 événements indésirables dont l'issue n'a pas été fatale, 14 ont été suspectés être liés à LUCENTIS ou à sa procédure d'injection :

- 8 événements oculaires ; déchirure de l'épithélium pigmentaire, cataracte, glaucome, hémorragie oculaire, iridocèle, hypertension oculaire, spasmes du muscle ciliaire, décollement de l'épithélium pigmentaire
- 6 événements systémiques : anorexie, perte de poids importante, angine de poitrine, accident cérébro-vasculaire, insuffisance coronaire, mise en place de stent.

Aucun cas d'endophtalmie n'a été rapporté au cours des 4 ans de suivi.

Parmi les 11 décès survenus chez des patients traités par LUCENTIS et considérés comme suspects, 2 décès ont été considérés comme liés au traitement (infarctus du myocarde et embolie pulmonaire). La cause du décès n'était pas connue pour les 9 autres cas.

Parmi les 27 événements graves dont l'issue n'a pas été fatale (16 patients), 14 ont été considérés comme liés à LUCENTIS ou à sa procédure d'injection : 8 événements oculaires (conformes au RCP, pas observés chez plus d'un patient) et 6 événements systémiques.

07.2 Résumé & discussion

Afin de répondre aux interrogations de la Commission de la transparence et du CEPS sur les conditions de traitement par LUCENTIS en pratique réelle et le maintien de l'efficacité et de la tolérance à long terme, le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle LUEUR avec un suivi de 534 patients pendant 4 ans.

Les conditions de mise sous traitement ont été globalement respectées avec 82 % d'yeux ayant une néovascularisation rétrofovéolaire et 97,2 % des yeux ayant reçu une dose conforme au RCP (0,5 mg). En revanche, la phase d'induction recommandée de 3 injections mensuelles n'est en pratique pas réalisée avec un délai moyen entre la 1^{ère} et la 2^{ème} injections d'induction chez les patients naïfs de LUCENTIS de 95 jours (médiane = 35) et 31,3 % des yeux naïfs ayant eu moins de 3 injections (31,3 %) lors de la première année de traitement.

Un délai de retraitement d'au moins 30 jours a été respecté lors de la phase d'entretien dans 90 % des cas. La décision de retraiter s'est fondée principalement sur l'examen à l'OCT, ce qui est conforme au RCP en vigueur actuellement (retraitement en fonction de l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques).

La visite de suivi mensuelle recommandée dans le RCP en vigueur au moment de la réalisation de l'étude n'a pas été respectée (en moyenne 5,79 visite de suivi la 1^{ère} année de suivi, 4,33 la 2^{ème} année, 4,02 la 3^{ème} année et 3,32 la 4^{ème} année), toutefois le RCP actuel recommande de déterminer les intervalles de suivi en fonction de l'activité de la maladie.

Les résultats à 2 ans en termes de pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres sur l'échelle ETDRS (critère principal de l'étude) ont mis en évidence des valeurs apparaissant plus faibles que dans les études cliniques avec un pourcentage d'yeux (ensemble des yeux analysés) ayant perdu moins de 15 lettres à 2 ans de 75,8 %, comparé aux 82 % obtenus dans l'étude PIER ayant utilisé un schéma thérapeutique proche du RCP. Ce pourcentage a été de 76,4 % pour les yeux naïfs de LUCENTIS à l'entrée dans l'étude et de 66 % en considérant les données manquantes comme des échecs (15 % de données manquantes à 2 ans).

L'acuité visuelle moyenne a varié de -4,8 lettres après 2 ans de suivi pour l'ensemble des yeux analysés et de -0,62 lettres pour les yeux naïfs de LUCENTIS.

Après 4 ans, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres a été de 66,1 % pour l'ensemble des yeux analysés et de 69,5 % pour les yeux naïfs de LUCENTIS à l'inclusion.

Pour l'ensemble des yeux analysés, l'acuité visuelle moyenne après 4 ans de suivi a évolué de 55,2 lettres à 45,1 lettres, soit une variation de -10,2 lettres (IC_{95%} = [-12,3 ; -8,1]). Cette diminution de l'acuité visuelle au cours du temps avait également été observée dans l'étude d'extension (HORIZON) des études MARINA, ANCHOR et FOCUS avec une baisse de 7,5 lettres en moyenne après 2 ans par rapport à l'entrée dans l'étude d'extension (voir avis du 21/11/2012). La diminution de l'acuité visuelle a été moins importante chez les patients jeunes (3,2 lettres chez les patients de 60 ans et 14,8 lettres chez les patients de 90 ans). Parallèlement, le score de vision fonctionnelle VFQ-25 a diminué de 75,6 points à l'inclusion à 70,2 points à 4 ans, soit une diminution de 6,3 points. On ne dispose pas des résultats en termes de pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres après 4 ans de suivi.

En tenant compte des deux yeux, le pourcentage de malvoyants (acuité visuelle de 20 à 65 lettres) a peu varié après 4 ans (44,2 % versus 47,3 % à l'inclusion) et le nombre de patients ayant une cécité légale (< 20 lettres) est passé de 1 à 8 (3,4 %) après 4 ans. Ces valeurs sont à mettre en regard de l'histoire naturelle de la maladie. Dans la méta-analyse de Wong (2008)², il est rapporté un taux de cécité de 75 % après 3 ans contre 20 % à l'inclusion chez les patients non traités.

² Wong TY et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration : a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008 ;115 :116-26

Les événements indésirables graves (3,4 %) et non graves (5,8 %) observés au cours des 4 ans de suivi et suspectés d'être liés au traitement par LUCENTIS ont été conformes au RCP à l'exception d'un cas de madarose et un cas de paralysie du nerf VI.

Parmi les 11 décès considérés comme suspectés d'être liés à LUCENTIS, 9 décès l'ont été par mesure conservatoire, aucune cause n'ayant été identifiée, et 2 étaient causés par une pathologie cardiovasculaire (infarctus du myocarde et embolie pulmonaire) suspectée d'être liée à LUCENTIS. Aucun cas d'endophtalmie n'a été rapporté au cours des 4 ans de suivi.

08 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans les formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser ne s'adresse qu'aux formes extrafovéolaires. En présence de néovascularisation rétrofovéolaire, la photocoagulation par laser n'est pas possible et d'autres traitements peuvent être utilisés.

Selon les recommandations de la HAS (juin 2012³), dès que le diagnostic de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire est posé, il est recommandé d'instaurer le plus précocément possible (< 10 jours) un traitement par anti-VEGF par voie intravitréenne, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial.

La photothérapie dynamique (PTD) utilisant la vertéporphine (VISUDYNE) peut être utilisée en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF et dans certaines formes cliniques en combinaison aux anti-VEGF (vasculopathie polypoïdale par exemple). VISUDYNE n'est plus indiqué dans la DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne occulte.

Les anti-VEGF ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire (humide, exsudative) de la DMLA » sont le ranibizumab (LUCENTIS), l'aflibercept (EYLEA) et le pegaptanib (MACUGEN). En pratique, MACUGEN est très peu prescrit. Le bévacizumab (AVASTIN) est utilisé dans cette indication en dehors du cadre de son AMM.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 21/11/2012.

³ Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. HAS (juin 2012). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1311607/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-dmla

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 mai 2015

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable

Boîte de 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille-filtre (CIP : 34009 300 078 3 9)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

| | |
|------------------------|---|
| DCI | Ranibizumab |
| Code ATC (2015) | S01LA04 (Médicament anti-néovascularisation oculaire) |
| Motif de l'examen | Inscription |
| Listes concernées | <input checked="" type="checkbox"/> Sécurité Sociale (CSS L.162-17) <input checked="" type="checkbox"/> Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | <p>« LUCENTIS est indiqué chez les adultes dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ; - le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) ; - le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) ; - le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF). » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM (procédure) | <p>Date initiale : 22 janvier 2007 (procédure centralisée) ; indication initiale dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la DMLA</p> <p>Modification de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none">- 19/12/2007 : modification du conditionnement (flacon de 0,23 mL)- 06/01/2011 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique- 27/05/2011 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine- 04/07/2013 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte- 09/09/2013 : ajout d'une présentation en flacon sans aiguille-filtre, sans aiguille pour injection, ni seringue.- 24/10/2013 : ajout d'une présentation en seringue pré-remplie- 04/09/2014 : harmonisation des posologies entre les différentes indications- 12/12/2014 : ajout d'une présentation en flacon avec aiguille-filtre <p>Plan de gestion des risques</p> <p>Modifications d'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none">- 19 décembre 2007 : modification du conditionnement- 6 janvier 2011 : extension d'indication dans le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD- 27 mai 2011 : extension d'indication dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR- 4 juillet 2013 : extension d'indication dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte- 04 septembre 2014 : harmonisation des posologies entre les différentes indications <p>Plan de gestion de risques</p> |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | <p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie</p> <p><u>Médicament d'exception</u></p> |

02 CONTEXTE

Le laboratoire NOVARTIS souhaite inscrire une nouvelle présentation de LUCENTIS (flacon + aiguille-filtre) en complément des présentations suivantes :

- LUCENTIS, solution injectable en flacon
- LUCENTIS, solution injectable en flacon avec aiguille-filtre, aiguille pour injection et seringue
- LUCENTIS, solution injectable en seringue préremplie

Cette nouvelle présentation a pour but de remplacer à terme la présentation en flacon contenant une aiguille-filtre, une aiguille pour injection et une seringue.

Compte tenu de l'évolution des stratégies thérapeutiques, le paragraphe sur la place de LUCENTIS dans la stratégie thérapeutique a été actualisé dans ses différentes indications.

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

« LUCENTIS est indiqué chez les adultes dans :

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ;
- le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) ;
- le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) ;
- le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF). »

04 POSOLOGIE

« Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD et d'OBVR ou d'OVCR, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires.

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, Lucentis devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluoréscéine.

Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de deux semaines à la fois dans les cas de DMLA mais pourra être prolongé d'un mois à la fois dans les cas d'OMD. Dans les cas d'OBVR ou d'OVCR, les intervalles de traitement peuvent également être allongés graduellement, cependant les données sont insuffisantes pour conclure sur la durée de ces intervalles. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence.

Dans le traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF, chez de nombreux patients une ou deux injections s'avèrent suffisantes au cours de la première année, alors que chez d'autres patients, un traitement plus fréquent peut être nécessaire (voir rubrique 5.1).

Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR

Des données concernant l'administration concomitante de Lucentis et d'une photocoagulation au laser sont disponibles (voir rubrique 5.1). Si les deux traitements sont réalisés le même jour,

Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser. Lucentis peut être administré aux patients ayant été traités précédemment par photocoagulation au laser. *Lucentis et thérapie photodynamique par Visudyne dans la NVC secondaire à une MF*
Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante de Lucentis et de Visudyne.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lucentis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

Par ailleurs, le RCP précise les critères d'interruption du traitement dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- « Diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée \geq 30 lettres comparée à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
- Pression intraoculaire $<$ 30 mmHg
- Déchirure rétinienne
- Hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est supérieure ou égale à 50 % de la surface totale de la lésion ;
- Chirurgie intraoculaire effectuée au cours des 28 jours précédents ou prévue au cours des 28 jours à venir.

Dans ces cas, le traitement ne doit pas être réitéré avant le prochain traitement prévu. »

05 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

05.1 DMLA

Dans les formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser ne s'adresse qu'aux formes extrafovéolaires. En présence de néovascularisation rétrofovéolaire, la photocoagulation par laser n'est pas possible et d'autres traitements peuvent être utilisés.

Selon les recommandations de la HAS (juin 2012¹), dès que le diagnostic de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire est posé, il est recommandé d'instaurer le plus précocement possible ($<$ 10 jours) un traitement par anti-VEGF par voie intravitréenne, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial.

¹ Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. HAS (juin 2012). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1311607/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-dmla

La photothérapie dynamique (PTD) utilisant la vertéporphine (VISUDYNE) peut être utilisée en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF et dans certaines formes cliniques en combinaison aux anti-VEGF (vasculopathie polypoïdale par exemple). VISUDYNE n'est plus indiqué dans la DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne occulte.

Les anti-VEGF ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire (humide, exsudative) de la DMLA » sont le ranibizumab (LUCENTIS), l'aflibercept (EYLEA) et le pegaptanib (MACUGEN). En pratique, MACUGEN est très peu prescrit. Le bévacizumab (AVASTIN) est utilisé dans cette indication en dehors du cadre de son AMM.

Selon les recommandations de la HAS sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la DMLA (2012)¹, les visites de suivi doivent comporter, une mesure d'acuité visuelle, un examen du fond d'œil et un OCT et, si nécessaire une angiographie à la fluorescéine.

05.2 OMD

Le choix du traitement dépend à la fois du niveau de l'acuité visuelle et des données anatomiques (examen par angiographie à la fluorescéine et OCT). Dans tous les cas, une prise en charge optimale du diabète (respect des objectifs d'HbA1c), ainsi que la recherche et la prise en charge des autres facteurs de risque associés à l'OMD (en particulier l'hypertension artérielle, mais aussi dyslipidémie et syndrome d'apnées du sommeil) sont recommandées.

La photocoagulation au laser et les anti-VEGF sont les traitements de première intention. La mise sous traitement se fera en cas de baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10. A noter que les recommandations récentes du *Royal College of Ophthalmologists* (2012)² préconisent un traitement par anti-VEGF à partir d'une acuité visuelle inférieure ou égale à 6/10.

Dans l'OMD de type focal, la photocoagulation laser focale est le traitement de référence, sous réserve que les points de diffusion soient à distance du centre de la macula.

Le traitement par anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept) en injections intravitréennes doit être réservé aux OMD ne pouvant être traités par laser c'est-à-dire les formes diffuses et les formes impliquant le centre de la macula.

En cas d'œdème diffus ne réagissant pas aux anti-VEGF une photocoagulation en grille peut être proposée.

En l'absence de données spécifiques, les anti-VEGF ne sont pas recommandés dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses.

Dans le cas particulier des OMD compliqués par un œdème maculaire tractionnel, une vitrectomie est indiquée pour relâcher la traction. En cas de territoires ischémiques (notamment en périphérie rétinienne) et de néovaisseaux pré-rétiens, une photocoagulation laser pan-rétinienne peut être utilisée pour prévenir les complications des formes proliférantes de rétinopathie diabétique (hémorragies intra-vitréennes, glaucome néovasculaire et décollement de rétine jusqu'à la perte fonctionnelle de l'œil).

L'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (ILUVIEN, avis favorable de la Commission de la transparence mais non remboursable à ce jour) a une AMM dans le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD, en cas d'échec des anti-VEGF et de la photocoagulation au laser du fait des effets secondaires potentiels (cataracte et surtout hypertonie oculaire).

² Diabetic retinopathy guidelines. The Royal College of Ophthalmologist. December 2012
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique
Avis 2

L'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX), a obtenu en août 2014 une extension d'indication dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

05.3 OBVR et OVCR

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

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

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

Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de de branche veineuse rétinienne, le ranibizumab (LUCENTIS) et la dexaméthasone en implant intravitréen (OZURDEX) sont les traitements de première intention.

Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine, le ranibizumab (LUCENTIS), l'aflibercept (EYLEA) et OZURDEX sont les traitements de première intention.

Des données de comparaison directe entre LUCENTIS et OZURDEX sont disponibles. Néanmoins, ces données ne permettent pas de recommander un traitement par rapport à l'autre en raison de faiblesses méthodologiques (déviations majeures au protocole) ainsi qu'en raison de l'absence de pertinence clinique des résultats sur le critère de jugement principal (moyenne des variations de la MAVC après 6 mois) pour les patients ayant un OM-OBVR. Aucune donnée de comparaison d'EYLEA versus LUCENTIS ou OZURDEX n'est disponible à ce jour.

Ainsi, le choix entre EYLEA (dans les OVCR uniquement³), LUCENTIS et OZURDEX doit se faire en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels, du schéma de traitement et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections pluriannuelles dans le cas d'EYLEA et LUCENTIS, la présence du cristallin et l'existence d'un glaucome en raison du risque d'hypertension intraoculaire accru et de cataracte avec OZURDEX, seront des critères importants à prendre en compte pour l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements.

Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écartier les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller.

Il n'y a pas de donnée ayant évalué l'intérêt d'utiliser un deuxième anti-VEGF en cas d'échec de d'un premier anti-VEGF.

³ L'extension d'indication dans la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR n'a pas encore été examinée par la Commission de la transparence.

05.4 Myopie forte

La myopie forte se complique, dans 5 % des cas, par une NVC entraînant une baisse progressive et irréversible de l'acuité visuelle, en particulier centrale, jusqu'à la cécité. Cette complication peut survenir aussi bien chez le sujet jeune que chez le sujet âgé. Elle est la principale cause de NVC chez les patients âgés de moins de 50 ans. La localisation rétrofovolaire, la plus fréquente, est associée à un mauvais pronostic.

Avant l'obtention d'une extension d'indication de LUCENTIS (ranibizumab) dans le traitement de la baisse visuelle liée à une NVC secondaire à la myopie forte, les traitements disponibles étaient d'une part, la photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine (VISUDYNE) comme agent photosensibilisant en cas de néovascularisation choroïdienne rétrofovolaire et d'autre part, la photocoagulation au laser (destruction directe) en cas de NVC extrafovolaire. Toutefois, les résultats de cette dernière sont décevants au long terme du fait des récurrences (jusqu'à 72% des cas) et de l'extension de la cicatrice de photocoagulation vers la fovéa.

LUCENTIS permettant d'obtenir un gain d'acuité visuelle à 12 mois, alors que VISUDYNE permet seulement le maintien de l'acuité visuelle (résultats de l'étude VIP), LUCENTIS devient le traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte.

Cependant, les données sont très limitées chez les patients ayant une localisation extrafovolaire des NVC qui ne représentaient que 4 % de la population incluse dans l'étude RADIANCE.

Un premier traitement par VISUDYNE suivi du traitement par LUCENTIS n'est pas recommandé. En effet, des données, bien que limitées, issues de 3 études publiées (Chan et al. Br J Ophthalmol 2009, Ruiz-Moreno et al. Br J Ophthalmol 2009⁴) et de l'étude RADIANCE (38 patients dans le groupe vertéporfine ont été traités par ranibizumab après 3 mois), suggèrent que le retard de traitement par LUCENTIS, au profit d'un traitement initial par VISUDYNE, ne permet pas d'atteindre un gain visuel maximal.

Le diagnostic initial de la néovascularisation choroïdienne doit être confirmé par l'angiographie à la fluorescéine associée à la tomographie à cohérence optique (OCT) avant de traiter par ranibizumab. En effet, d'une part, elle précise la taille des éventuels néovaisseaux et d'autre part, elle permet le diagnostic différentiel avec une hémorragie par rupture de la membrane de Bruch spontanément favorable mais avec un tableau clinique très proche de celui d'une éventuelle néovascularisation.

Le suivi nécessite une mesure soignée de l'acuité visuelle, du fond d'œil, et l'OCT qui permettent de guider les indications éventuelles de retraitement (baisse d'acuité visuelle et/ou signes d'activité de la maladie). L'angiographie rétinienne peut être nécessaire notamment en cas d'apparition d'une baisse visuelle difficile à expliquer par l'OCT et/ou si l'interprétation de l'OCT est délicate du fait des particularités anatomiques de la myopie forte (distension du pôle postérieur liée à l'allongement axial excessif des yeux myopes, amincissement rétino-choroïdien scléral) et de l'infiltration liquidienne souvent peu marquée chez ces patients (seuls 34,5 % à 40,5 % des patients avaient une infiltration liquidienne à l'OCT lors du diagnostic dans l'étude RADIANCE). L'angiographie peut en effet montrer une extension des néovaisseaux ne s'accompagnant pas toujours d'une infiltration liquidienne ou d'un épaississement rétinien franc identifiable à l'OCT.

Une surveillance particulière du risque de survenue de déchirure rétinienne et de décollement de rétine est recommandée chez les myopes forts. En effet, le risque majeur de déchirure rétinienne et de décollement rétinien lié à la myopie forte s'ajoute au risque de déchirure rétinienne lié au traitement par ranibizumab. Dans l'étude RADIANCE, 3 sur 262 patients traités par ranibizumab

⁴ EPAR : EMA/716504/2012 (30 mai 2013)

(1,14 %) ont eu une déchirure rétinienne. La déchirure et le décollement de la rétine font partie des événements indésirables surveillés par le plan de gestion des risques.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

06.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS (flacon + aiguille-filtre) est important, chez l'adulte, dans :

- le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire ;
- le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée ;
- le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) ;
- le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte (MF).

(Texte souligné : restriction du remboursement par rapport à l'AMM)

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, chez l'adulte, dans:

- le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire ;
- le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée ;
- le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) ;
- le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte (MF) ;

et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

06.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations déjà inscrites.

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

LUCENTIS est un médicament d'exception : la fiche d'information thérapeutique est actualisée en conséquence.

► Demandes de données

La Commission rappelle qu'elle souhaite disposer des données des études observationnelles LUMINOUS et BOREAL dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR dès qu'elles seront disponibles (voir l'avis de réévaluation du 21 janvier 2015).

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 janvier 2015

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable

Boîte de 1 flacon de 0,23 ml avec aiguilles et seringue (CIP : 34009 378 101 5 9)

Boîte de 1 flacon de 0,23 ml (CIP : 34009 276 054 8 2)

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 seringue préremplie de 0,165 ml (CIP : 34009 276 711 9 7)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

| | |
|------------------------|--|
| DCI | Ranibizumab |
| Code ATC (2014) | S01LA04 (Agents anti-néovascularisation oculaire) |
| Motif de l'examen: | Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | « Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). » |

| | |
|--|---|
| SMR | Maintien du SMR important |
| ASMR | LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à OZURDEX dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de de branche veineuse rétinienne, LUCENTIS est un traitement de première intention, comme OZURDEX (implant intravitréen de dexaméthasone).</p> <p>Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine, LUCENTIS est un traitement de première intention, comme OZURDEX et EYLEA (aflibercept en injection intravitréenne).</p> <p>Des données de comparaison directe entre LUCENTIS et OZURDEX sont désormais disponibles. Néanmoins, ces nouvelles données ne permettent pas de recommander un traitement par rapport à l'autre en raison de faiblesses méthodologiques (déviations majeures au protocole) ainsi qu'en raison de l'absence de pertinence clinique sur le critère de jugement principal (moyenne des variations de la MAVC après 6 mois) pour les patients ayant un OM-OBVR. Aucune donnée de comparaison d'EYLEA versus LUCENTIS ou OZURDEX n'est disponible à ce jour.</p> <p>Ainsi, le choix entre EYLEA, LUCENTIS et OZURDEX doit se faire en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels, du schéma de traitement et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections pluriannuelles dans le cas d'EYLEA et LUCENTIS, la présence du cristallin et l'existence d'un glaucome en raison du risque d'hypertension intraoculaire accru et de cataracte avec OZURDEX, seront des critères importants à prendre en compte pour l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements.</p> |
| Recommandations | <p>► Demandes de données La Commission souhaite disposer des données des études observationnelles LUMINOUS et BOREAL dès qu'elles seront disponibles.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge LUCENTIS reste un médicament d'exception : la fiche d'information thérapeutique est actualisée en conséquence.</p> |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM (procédure) | Date initiale : 22 janvier 2007 (procédure centralisée) Modifications d'AMM : <ul style="list-style-type: none">- 19 décembre 2007 (modification du conditionnement)- 6 janvier 2011 (extension d'indication dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique)- 27 mai 2011 (extension d'indication dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine)- 4 juillet 2013 (extension d'indication dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte)- 04 septembre 2014 : harmonisation des posologies entre les différentes indications Plan de gestion de risques |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie <u>Médicament d'exception</u> |
| Classification ATC | 2014 S Organe sensoriel S01 Médicaments ophtalmologiques S01L Médicaments pour les troubles oculaires vasculaires S01LA Agents anti-néovascularisation oculaire S01LA04 Ranibizumab |

02 CONTEXTE

La Commission a examiné, le 18 janvier 2012, la demande d'inscription de LUCENTIS sur les listes sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication suivante :

« Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). » Elle lui a attribué un service médical rendu important (SMR important) et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à OZURDEX.

Dans cet avis, la Commission avait souhaité réévaluer le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu de LUCENTIS dans un délai de 2 ans sur la base des données d'efficacité et de tolérance actualisées et notamment sur les principaux points suivants :

- les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans LUCENTIS ;
- les modalités de la prise en charge de ces patients (examens réalisés lors du bilan et au cours du suivi, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement) ;
- les effets indésirables des patients traités par LUCENTIS avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients.

Des nouvelles données visant à répondre à ces questions ont été déposées par le laboratoire au regard desquelles le laboratoire revendique le maintien du service médical rendu important.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« LUCENTIS est indiqué chez les adultes dans :

- Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
- **Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).**
- Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF). »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intra-vitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD et d'OBVR ou d'OVCR, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires.

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, Lucentis devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluoréscéine.

Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de deux semaines à la fois dans les cas de DMLA mais pourra être prolongé d'un mois à la fois dans les cas d'OMD. Dans les cas d'OBVR ou d'OVCR, les intervalles de traitement peuvent également être allongés graduellement, cependant les données sont insuffisantes pour conclure sur la durée de ces intervalles. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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

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

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

Le diagnostic d'OVCR ou d'OBVR se fait généralement à l'examen clinique du fond d'œil et est ensuite confirmé par l'angiographie à la fluorescéine et la tomographie par cohérence optique dite OCT (Optical Coherence Tomography). L'angiographie montre le retard de remplissage veineux, précise la localisation et la forme (ischémique ou œdémateuse) de l'occlusion ainsi que la présence d'une éventuelle ischémie. L'OCT permet de rechercher un œdème maculaire et de le quantifier notamment par la mesure de l'épaisseur centrale de la rétine.

Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de de branche veineuse rétinienne (OM-OBVR), LUCENTIS et OZURDEX sont les traitements de référence.

Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OM-OVCR), LUCENTIS, OZURDEX et EYLEA (aflibercept en injection intravitréenne) sont les traitements de référence.

Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écartier les formes ischémiques. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller.

La photocoagulation au laser pan rétinienne peut être utilisée dans les formes œdémateuses datant de moins de 3 mois.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

| NOM (DCI) Laboratoire | CPT* identique oui / non | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|---|--------------------------------|--|-------------------|-----------|--|-------------------------------|
| OZURDEX 700 µg Dexaméthasone ALLERGAN FRANCE S.A.S. | Non | Traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR). | 17/11/2010 | Important | <u>ASMR IV dans la prise en charge</u> du traitement de l'œdème maculaire faisant suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine | Oui |
| EYLEA 40 mg/ml Aflibercept BAYER SANTE | Oui | Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). | 11/06/2014 | Important | <u>ASMR V par rapport à LUCENTIS</u> , chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). | Oui |

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

La photocoagulation au laser en grille peut être utilisée dans le traitement des œdèmes maculaires secondaires à une OBVR datant de moins de 3 mois.

► Conclusion

OZURDEX et EYLEA sont les comparateurs pertinents de LUCENTIS.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|-------------------------------|---|
| | OUI/NON Si non pourquoi | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Allemagne | Oui | Aucune restriction de remboursement |
| Espagne | Oui | DMLA, OMD et OM-OVR : aucune restriction de remboursement Myopie : instruction en cours |
| Italie | Oui | DMLA, OMD et OM-OVR : aucune restriction de remboursement Myopie : instruction en cours |
| Royaume-Uni | Oui | DMLA et myopie : aucune restriction de remboursement OMD : recommandation du NICE : "patient access scheme (PAS)" OM-OVR : recommandation du NICE "As a treatment option for BRVO only if treatment with laser photocoagulation has not been beneficial, or when laser photocoagulation is not suitable because of the extent of macular haemorrhage" |

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) :

| | |
|-------------------------|---|
| Date de l'avis | 18 janvier 2012 Extension d'indication |
| Indication | Traitement chez l'adulte de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). |
| SMR | Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable est <u>important</u> . |
| ASMR | LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) par rapport à OZURDEX dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine. |
| Etudes demandées | La Commission souhaite réévaluer LUCENTIS dans cette indication dans un délai de 2 ans sur la base des données d'efficacité et de tolérance actualisées. <u>Demande d'étude :</u> La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires (justificatif cf. annexe), à moyen et long termes, en vue de la réévaluation de LUCENTIS, sur les principaux points suivants : – les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans LUCENTIS ; |

| | |
|-------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> – les modalités de la prise en charge de ces patients (examens réalisés lors du bilan et au cours du suivi, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement) ; – les effets indésirables des patients traités par LUCENTIS avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ; – l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients. <p>La durée de suivi des patients devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission de la transparence. Des données devront être disponibles au moment de la réévaluation de LUCENTIS</p> |
| Date de l'avis | 21 novembre 2012 Renouvellement de l'inscription |
| Indication | <ul style="list-style-type: none"> – Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), – traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), – traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). |
| SMR | <p><u>DMLA :</u> Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste important dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovolaire.</p> <p><u>OMD :</u> Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Il reste insuffisant dans les autres cas.</p> <p><u>OBVR et OVCR :</u> Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR.</p> |
| ASMR | <p><u>DMLA :</u> Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) de LUCENTIS 10 mg/ml est maintenue dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovolaire.</p> <p><u>OMD :</u> Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) de LUCENTIS 10 mg/ml est maintenue dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.</p> <p><u>OBVR et OVCR :</u> Compte tenu de l'absence de nouvelles données, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) de LUCENTIS 10 mg/ml par rapport à OZURDEX est maintenue dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.</p> |
| Études demandées | La Commission est en attente des résultats des études observationnelles demandées précédemment dans les indications du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD et de la baisse d'acuité visuelle secondaire à une OBVR ou une OVCR. |

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la demande d'inscription (avis du 18/01/2012), la Commission avait analysé deux études de phase III, d'une durée de 12 mois, ayant comparé le ranibizumab à des injections intravitréennes simulées, l'une chez 397 patients ayant un œdème maculaire secondaire à une OBVR (étude BRAVO¹), et l'autre chez 392 patients ayant un œdème maculaire secondaire à une OVCR (étude CRUISE²).

Les injections intravitréennes de ranibizumab 0,5 mg, 0,3 mg (posologie hors-AMM) ou simulées ont été réalisées une fois par mois pendant 6 mois. Les patients, y compris ceux du groupe injections simulées, étaient ensuite retraités selon la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) ou l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) par ranibizumab 0,5 mg jusqu'à 12 mois et pendant une phase d'extension de 2 ans dont seuls les résultats à 1 an étaient disponibles (Etude HORIZON³).

Chez les patients atteints d'OM-OBVR, la variation moyenne de la MAVC à 6 mois par rapport à la valeur initiale (critère de jugement principal) a été statistiquement plus importante avec le ranibizumab 0,5 mg qu'avec les injections simulées (+18,3 lettres sur l'échelle ETDRS⁴ vs +7,3 lettres soit une différence de +10,6 lettres ; $p < 0,0001$). Cette amélioration a été maintenue à 12 mois avec une variation moyenne de la MAVC de +18,3 lettres.

Chez les patients atteints d'OM-OVCR, la variation moyenne de la MAVC à 6 mois par rapport à la valeur initiale (critère de jugement principal) a été statistiquement plus importante avec le ranibizumab 0,5 mg qu'avec les injections simulées (+14,9 lettres vs +0,8 lettres soit une différence de +13,8 lettres ; $p < 0,0001$). Cette amélioration a été maintenue à 12 mois avec une variation moyenne de la MAVC de +13,9 lettres.

Le profil de tolérance du ranibizumab chez les patients atteints d'occlusions veineuses rétinienne était similaire à celui observé chez les patients atteints de DMLA néovasculaire ou d'œdème maculaire diabétique traités par ranibizumab. Les injections intravitréennes ont été associées à des endophtalmies (< 1%), inflammations intraoculaires, décollements rhégmatoïdes de la rétine, déchirures de la rétine, cataractes traumatiques). Des élévations transitoires ou prolongées de la pression intraoculaire ont été observées ($\geq 10\%$). Les effets indésirables non oculaires très fréquents ($\geq 10\%$) étaient une rhinopharyngite, des céphalées et une arthralgie, et fréquents ($\geq 1\%$ et < 10%), une anémie, des réactions d'hypersensibilité, une anxiété, une toux et des nausées. Les événements thromboemboliques myocardiques et non myocardiques font partie des événements indésirables surveillés dans le plan de gestion des risques du ranibizumab.

La Commission de la transparence avait souhaité « disposer de données complémentaires, à moyen et long termes, en vue de la réévaluation de LUCENTIS, sur les principaux points suivants :

- les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans LUCENTIS ;
- les modalités de la prise en charge de ces patients (examens réalisés lors du bilan et au cours du suivi, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement) ;
- les effets indésirables des patients traités par LUCENTIS avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients.

¹ Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010 Jun; 117(6):1102-1112.e1.

² Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010 Jun; 117(6):1124-1133.e1.

³ Heier JS, Campochiaro PA, Yau L et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*. 2012 Apr; 119(4):802-9.

⁴ *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

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

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats de :

- 2 études de phase III de supériorité, randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité de ranibizumab 0,5 mg à celle de la dexaméthasone 700 µg en implant intravitréen, chez des patients ayant un OM-OBVR (COMRADE-B) ou un OM-OVCR (COMRADE-C) après 6 mois de traitement.
- 1 phase d'extension en ouvert de 2 ans des études pivots BRAVO et CRUISE (étude HORIZON)
- 1 phase d'extension en ouvert de 4 ans d'un sous-échantillon de patients des études BRAVO, CRUISE et HORIZON (étude RETAIN⁵)

Trois analyses complémentaires ont été fournies :

- 2 analyses *post-hoc* des données des études BRAVO et CRUISE (étude Campochiaro et al.⁶, étude Suñer et al.⁷) dont l'objectif était d'évaluer l'impact de LUCENTIS sur les zones de non perfusion rétinienne et sur la vitesse de lecture
- étude SHORE⁸, de phase IV, ayant comparé le schéma posologique schéma PRN au schéma mensuel.

Ces études ne seront pas détaillées dans cet avis dans la mesure où elles n'apportent pas d'informations en termes d'amélioration de l'acuité visuelle en comparaison à un autre traitement actif ou à des injections simulées.

Par ailleurs, deux études en vie réelle sont en cours :

- étude observationnelle française BOREAL, réalisée par le laboratoire à la demande de la Commission et du CEPS et dont l'objectif principal est d'évaluer l'évolution de l'acuité visuelle à 6 mois. Les inclusions ont débuté en décembre 2013, les premiers résultats seront disponibles en cours de l'année 2015.
- étude observationnelle mondiale LUMINOUS, demandée par l'EMA dans le cadre du PGR, et dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab dans toutes les indications de l'AMM. Cette étude est en cours de recrutement ; 25 000 patients ont déjà été inclus dont 119 patients ayant un OM-OBVR et 119 ayant un OM-OVCR. Le rapport d'étude doit être transmis à l'EMA au cours du dernier trimestre de l'année 2017.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etudes de phase III versus dexaméthasone en implant intra vitréen (COMRADE-B et COMRADE-C)

Ces études ont été réalisées selon un protocole similaire et sont donc présentées de façon conjointe.

⁵ Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*. 2014 Jan; 121(1):209-19.

⁶ Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H et al. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):795-802.

⁷ Suñer IJ, Bressler NM, Varma R et al. Reading speed improvements in retinal vein occlusion after ranibizumab treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Jul;131(7):851-6.

⁸ Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M et al. Monthly versus as-Needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: The SHORE Study. *Ophthalmology*. 2014 Jul 21. pii: S0161-6420(14)00513-2.

| | Etude COMRADE-B | Etude COMRADE-C |
|---|---|---|
| Objectif principal de l'étude | Démontrer la supériorité de ranibizumab par rapport à la dexaméthasone en implant intra vitréen, chez des patients ayant un œdème maculaire secondaire à une OBVR (COMRADE-B) ou secondaire à une OVCR (COMRADE-C), après 6 mois de traitement. | |
| Méthode | Etude comparative <i>versus</i> comparateur actif (dexaméthasone en implant intra vitréen), randomisée, en double aveugle | |
| Critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 18 ans ▪ Baisse de l'acuité visuelle secondaire à une <u>OBVR</u> (atteignant au moins un quadrant de la rétine), et diagnostiquée au maximum 6 mois avant l'inclusion ▪ MAVC : entre 20/40 et 20/400 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 18 ans ▪ Baisse de l'acuité visuelle secondaire à une <u>OVCR</u> (atteignant 3 quadrants ou plus de la rétine) et diagnostiquée au maximum 6 mois avant l'inclusion ▪ MAVC : entre 20/40 et 20/400 |
| Principaux critères de non inclusion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Epaisseur centrale de la rétine (ECR) < 250 µm ▪ Amélioration de la MACV > 10 lettres entre la période de sélection et l'inclusion ▪ Pathologies oculaires ou péri-oculaires dont : défaut de transparence ou d'une dilatation de la pupille, antécédents d'occlusion veineuse rétinienne, néovascularisation rétinienne, aphakie, antécédents ou présence d'un œdème maculaire lié à l'âge, glaucome non contrôlé, PIO ≥ 30 mmHg, ▪ Antécédents de traitement : traitement par laser, traitement par corticoïdes intraoculaire au cours des 6 derniers mois, traitement par anti-VEGF au cours des 3 derniers mois, chirurgie intraoculaire au cours des 2 derniers mois, section de la gaine commune (sheathotomie). | |
| Groupes de traitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ranibizumab 0,5 mg administré en injection intra vitréenne (IVT) mensuelle durant 3 mois puis <i>pro re nata</i> (PRN) ▪ dexaméthasone administrée sous forme d'implant intra-vitréen (OZURDEX 700 µg) | |
| Déroulement de l'étude | <p>Inclusion à M3</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>ranibizumab 0,5 mg</u> : 1 IVT/ mois (soit 3 injections) jusqu'à stabilité de l'acuité visuelle ▪ <u>dexaméthasone 700 µg</u> en implant intravitréen, administré à la première injection puis 2 IVT simulées (soit 3 injections) <p>M3 à M6</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>ranibizumab 0,5 mg</u> : injection PRN en cas de perte d'acuité visuelle, selon des critères prédéfinis ▪ <u>dexaméthasone 700 µg</u> : IVT simulées en cas de perte d'acuité visuelle selon des critères prédéfinis | |
| Critère de jugement principal | Moyenne des variations de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC, mesurée sur l'échelle ETDRS) mesurée à chaque visite du 1 ^{er} au 6 ^{ème} mois par rapport à la valeur à l'inclusion, soit la moyenne des six différences par rapport à la valeur à l'inclusion pour les six visites suivant l'inclusion du mois 1 au mois 6. | |
| Parmi les critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation de la MAVC à 6 mois par rapport à l'inclusion (mesurée sur l'échelle ETDRS) ▪ Proportion de patients avec un gain ≥ 15 lettres sur la MAVC à 6 mois par rapport à l'inclusion (mesurée sur l'échelle ETDRS) ▪ Variation du score de qualité de vie mesurée à l'aide du questionnaire de la fonction visuelle du National Eye Institute (NIE VFQ-25⁹), à 6 mois par rapport à l'inclusion | |
| Calcul du nombre de sujets nécessaires | Hypothèse d'une augmentation moyenne de la MAVC de 6 lettres avec ranibizumab par rapport à la dexaméthasone en implant intra vitréen, avec un écart type de 11 à 15 lettres. Calcul de 108 patients/groupe pour une puissance de l'étude de 90%, un risque α de 5%. Afin de prendre en compte les arrêts de traitement il a été prévu d'inclure 120 patients par groupe. | |
| Analyse statistique | L'analyse principale a porté sur la population « Full Analysis Set » définie par tous les patients randomisés ayant reçu au moins un traitement et une évaluation de la MAVC post-randomisation. Analyse principale : modèle d'analyse de covariance, risque α bilatéral de 5% et IC 95%. L'imputation des données manquantes a été réalisée par la méthode LOCF (last observation carried forward) qui consiste à remplacer la valeur manquante par la dernière valeur disponible. | |

⁹ National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire : score basé sur 25 items, coté de 0 (vision la pire) à 100 (vision parfait).

Résultats de l'étude COMRADE-B

Un total de 244 patients a été randomisé dont 126 dans le groupe ranibizumab et 118 dans le groupe dexaméthasone.

Il convient de noter que le maintien du double aveugle est discutable dans la mesure où l'implant de dexaméthasone est souvent identifiable à l'examen du fond d'œil et parfois responsable d'une myodésopsie.

La proportion de patients ayant terminé l'étude a été de 91,3% (n=115) dans le groupe ranibizumab et de 84,7% (n=100) dans le groupe dexaméthasone. Les motifs des arrêts de traitement ont été :

- groupe ranibizumab : déviation au protocole (3,2%, n=4), retrait de consentement (2,4%, n=3) événements indésirables (1,6%, n=2) et efficacité insuffisante (1,6%, n=2)
- groupe dexaméthasone : événements indésirables (5,1%, n=6), efficacité insuffisante (5,1%, n=6), déviation au protocole (3,4%, n=4) et retrait de consentement (1,7%, n=2).

Au cours de l'étude, 81 patients sur les 244 randomisés ont eu au moins une déviation majeure au protocole dont 33 (26,2%) dans le groupe ranibizumab et 48 (40,7%) dans le groupe dexaméthasone. Les motifs principaux de déviations majeures ont été :

- groupe ranibizumab : absence de visite(s) le patient ayant arrêté l'étude (8,7%, n=11), oubli d'injections (5,6%, n=7), patient restant dans l'étude après échec du traitement (3,2%, n=4), absence de visite(s) après injection de la première dose de traitement chez des patients inclus (6,3%, n=8)
- groupe dexaméthasone : absence de visite(s) le patient ayant arrêté l'étude (14,4%, n=17), oubli d'injections (11,9%, n=4), patient restant dans l'étude après échec du traitement (9,3%, n=11), absence de visite(s) après injection de la première dose de traitement chez des patients inclus (5,1%, n=6)

Les caractéristiques des patients inclus étaient homogènes entre les groupes. Les patients étaient âgés en moyenne de 65,6 ans et un peu plus de la moitié (54,5%) étaient des femmes.

La MAVC moyenne des patients du groupe ranibizumab était de 57,2 +/- 11,9 lettres, et de 58,1 +/- 12 lettres pour le groupe dexaméthasone. L'épaisseur centrale moyenne de la rétine était de 540 µm dans le groupe ranibizumab et de 546 µm dans le groupe dexaméthasone.

L'ancienneté moyenne du diagnostic était de 61 jours dans le groupe ranibizumab et de 53 jours dans le groupe dexaméthasone.

Données descriptives

▪ Nombre d'injections

Le nombre moyen d'injections au cours des 3 premiers mois a été de 2,94 dans le groupe ranibizumab et de 2,86 (pose implant puis IVT simulées) dans le groupe dexaméthasone.

Le nombre moyen d'injections PRN, entre le 3^{ème} et 6^{ème} mois, a été de 1,76 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et de 1,82 (IVT simulées) dans le groupe dexaméthasone.

Entre 3 et 6 mois, 88,1% (n=111) des patients du groupe ranibizumab et 83,1% (n=98) de ceux du groupe dexaméthasone ont reçu au moins 1 injection .

Le délai médian avant la première injection PRN était de 35 jours dans le groupe ranibizumab et 33 jours dans le groupe dexaméthasone.

▪ Pourcentage de patients évoluant vers la néovascularisation

A l'inclusion, seul un patient du groupe dexaméthasone avait une néovascularisation de la rétine.

Au cours des 6 mois de traitement, 8 patients (6,6%) du groupe ranibizumab et 11 patients (9,8%) du groupe dexaméthasone ont évolué vers une néovascularisation de la rétine.

Critère de jugement principal

Au cours des 6 mois de l'étude, la moyenne des variations de la MAVC, mesurée à chaque visite mensuelle de M1 à M6 par rapport à la valeur initiale, a été statistiquement plus importante chez les patients traités par ranibizumab (+14,15 lettres) que chez ceux traités par dexaméthasone (+9,66 lettres), soit une différence de +4,49 lettres (IC_{95%} = [2,29 ; 6,69] ; p<0,0001).

Tableau 1 : Etude COMRADE-B - Différence entre les traitements sur le critère de la moyenne des variations de la MAVC entre M1 à M6 (modèle de covariance avec LOCF)

| | Ranibizumab N=126 | Dexaméthasone N =118 | Différence; moyenne [IC_{95%}], p |
|--|------------------------------|---------------------------------|--|
| Moyenne des variations de MAVC (mesurée du mois 1 au mois 6 et comparée à la valeur à l'inclusion) | 14,15 [12,51 ; 15,79] | 9,66 [7,90 ; 11,43] | 4,49 [2,29 ; 6,69], p<0,0001 (S) |

Critères de jugement secondaires

- Variation de la MAVC à 6 mois

La variation de la MAVC à 6 mois par rapport à la valeur initiale a été plus importante chez les patients traités par ranibizumab (+16,18 lettres) que chez ceux traités par dexaméthasone (+8,10 lettres), soit une différence de +8,08 lettres (IC_{95%} = [5,21 ; 10,95]).

Tableau 2 : Etude COMRADE-B – Evolution de la variation moyenne de la MAVC au cours des 6 mois

| | Ranibizumab N=126 | Dexaméthasone N=118 | Différence sur le critère de variation de la MAVC ; moyenne [IC_{95%}] |
|-----------------------|------------------------------|--------------------------------|---|
| 1 ^{er} mois | 10,35 [8,53 ; 12,17] | 10,44 [8,48 ; 12,40] | 0,08 [-2,52 ; 2,35] |
| 2 ^{ème} mois | 13,84 [12,04 ; 15,64] | 12,62 [10,69 ; 14,56] | 1,21 [-1,20 ; 3,62] |
| 3 ^{ème} mois | 15,52 [13,44 ; 17,59] | 9,16 [6,92 ; 11,39] | 6,36 [3,58 ; 9,14] |
| 4 ^{ème} mois | 14,39 [12,38 ; 16,41] | 8,59 [6,42 ; 10,76] | 5,80 [3,10 ; 8,50] |
| 5 ^{ème} mois | 14,65 [12,52 ; 16,78] | 9,08 [6,79 ; 11,37] | 5,57 [2,72 ; 8,42] |
| 6 ^{ème} mois | 16,18 [14,04 ; 18,32] | 8,10 [5,79 ; 10,40] | 8,08 [5,21 ; 10,95] |

- Proportion de patients avec gain \geq 15 lettres à 6 mois

A 6 mois, 77 patients (61,1%) du groupe ranibizumab et 44 patients (37,3%) du groupe dexaméthasone ont eu un gain \geq 15 lettres, soit une différence statistiquement significative de 23,8% (IC_{95%} = [10,8 ; 36,8] ; p=0,0002).

- Evolution des scores de qualité de vie VFQ-25 à 6 mois

A l'inclusion, le score total VFQ-25 était, en moyenne, de 80,5 \pm 14,4 dans le groupe ranibizumab et de 80,0 \pm 14,2 dans le groupe dexaméthasone. Une amélioration du score plus importante a été observée dans le groupe ranibizumab par rapport au groupe dexaméthasone (+7,2 versus +2,8, p=0,003), toutefois la différence minimale cliniquement pertinente n'est pas connue.

Résultats de l'étude COMRADE-C

Un total de 243 patients a été randomisé dont 124 dans le groupe ranibizumab et 119 dans le groupe dexaméthasone.

Il convient de noter que le maintien du double aveugle est discutable dans la mesure où l'implant de dexaméthasone est souvent identifiable à l'examen du fond d'œil et parfois responsable d'une myodésopsie.

La proportion de patients ayant terminé l'étude a été de 91,1% (n=113) dans le groupe ranibizumab et de 60,5% (n=72) dans le groupe dexaméthasone. Les motifs des arrêts de traitement ont été :

- groupe ranibizumab : retrait de consentement (3,2%, n=4), événements indésirables (1,6%, n=2) et efficacité insuffisante (1,6%, n=2), autres (2,4%, n=3)
- groupe dexaméthasone : événements indésirables (23,5%, n=28), efficacité insuffisante (10,9%, n=13) et retrait de consentement (4,2%, n=5), autre (0,8%, n=1)

Au cours de l'étude, 116 patients sur les 243 randomisés ont eu au moins une déviation majeure au protocole dont 41 (33,1%) dans le groupe ranibizumab et 75 (63%) dans le groupe dexaméthasone. Les motifs principaux de déviations majeures au protocole ont été :

- groupe ranibizumab : patient restant dans l'étude après échec du traitement (11,3%, n=14), absence de visite(s) le patient ayant arrêté l'étude (8,1%, n=10), oubli d'injections (4,8%, n=6), absence de visite(s) après la première dose de traitement chez des patients inclus (4,0%, n=5)
- groupe dexaméthasone : absence de visite(s) le patient ayant arrêté l'étude (39,5%, n=47), oubli d'injections (13,4%, n=16), patient restant dans l'étude après échec du traitement (9,2%, n=11), levée d'aveugle du patient (n=7, 5,9%)

Les caractéristiques des patients inclus étaient homogènes entre les groupes. Les patients étaient âgés en moyenne de 66,1 ans et majoritairement étaient des hommes (59,7%).

La MAVC moyenne était de $51,7 \pm 16,5$ lettres dans le groupe ranibizumab, et de $51,5 \pm 15,6$ lettres dans le groupe dexaméthasone. L'épaisseur centrale moyenne de la rétine était de 724 μm dans le groupe ranibizumab et de 705 μm dans le groupe dexaméthasone.

L'ancienneté moyenne du diagnostic était de 44 jours dans le groupe ranibizumab et de 45 jours dans le groupe dexaméthasone.

Données descriptives

▪ Nombre d'injections

Le nombre moyen d'injections au cours des 3 premiers mois a été de 2,94 dans le groupe ranibizumab et de 2,82 (pose implant puis IVT simulées) dans le groupe dexaméthasone.

Le nombre moyen d'injections PRN, entre le 3^{ème} et 6^{ème} mois, a été de 1,57 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et de 1,34 (IVT simulées) dans le groupe dexaméthasone.

Entre 3 et 6 mois, 79% (n=98) des patients du groupe ranibizumab et 60,5% (n=72) de ceux du groupe dexaméthasone ont reçu au moins 1 injection.

Le délai médian avant la première injection PRN était de 56 jours dans le groupe ranibizumab et 42 jours dans le groupe dexaméthasone.

▪ Pourcentage de patients évoluant vers la néovascularisation

A l'inclusion, seul un patient du groupe dexaméthasone avait une néovascularisation de la rétine.

Au cours des 6 mois de traitement, 8 patients (7,4%) du groupe ranibizumab et 8 patients (8,5%) du groupe dexaméthasone ont évolué vers une néovascularisation de la rétine

Critère de jugement principal

Au cours des 6 mois de l'étude, la moyenne des variations de la MAVC, mesurée à chaque visite mensuelle de M1 à M6 par rapport à la valeur initiale, a été statistiquement plus importante chez les patients traités par ranibizumab (+12,86 lettres) que chez ceux traités par dexaméthasone (+2,96 lettres), soit une différence de +9,91 lettres (IC_{95%} = [6,51;13,30] ; p<0,0001).

Tableau 3 : Etude COMRADE-C - Différence entre les traitements sur le critère de la moyenne des variations de la MAVC entre M1 à M6 (modèle de covariance avec LOCF)

| | Ranibizumab N=124 | Dexaméthasone N =119 | Différence; moyenne [IC _{95%}], p |
|--|-----------------------|-------------------------|--|
| Moyenne des variations de MAVC (mesurée du mois 1 au mois 6 et comparée à la valeur à l'inclusion) | 12,86 [10,24 ; 15,48] | 2,96 [0,27 ; 5,64] | 9,91 [6,51 ; 13,30], p<0,0001 (S) |

Critères de jugement secondaires

▪ Variation de la MAVC à 6 mois par rapport à l'inclusion :

La variation de la MAVC à 6 mois par rapport à la valeur initiale a été plus importante chez les patients traités par ranibizumab (+14,78 lettres) que chez ceux traités par dexaméthasone (-3,17 lettres), soit une différence de +17,96 lettres (IC_{95%} = [13,37; 22,54]).

Tableau 4 : Etude COMRADE-C - Différence entre les traitements sur le critère de variation de la MAVC au cours des 6 mois

| | Ranibizumab n=124 | Dexaméthasone n=119 | Différence entre les traitements sur le critère de variation de la MAVC ; moyenne [IC _{95%}] |
|-----------------------|-----------------------|------------------------|--|
| 1 ^{er} mois | 9,77 [7,27 ; 12,27] | 9,54 [6,98 ; 12,10] | 0,23 [-3,01 ; 3,46] |
| 2 ^{ème} mois | 12,25 [9,59 ; 14,91] | 11,04 [8,31 ; 13,76] | 1,21 [-2,24 ; 4,65] |
| 3 ^{ème} mois | 14,04 [10,92 ; 17,16] | 4,99 [1,79 ; 8,18] | 9,05 [5,02 ; 13,09] |
| 4 ^{ème} mois | 12,76 [9,48 ; 16,04] | -1,73 [-5,09 ; 1,63] | 14,49 [10,24 ; 18,74] |
| 5 ^{ème} mois | 13,57 [10,25 ; 16,89] | -2,92 [-6,33 ; 0,48] | 16,50 [12,20 ; 20,80] |
| 6 ^{ème} mois | 14,78 [11,24 ; 18,32] | -3,17 [-6,80 ; 0,46] | 17,96 [13,37 ; 22,54] |

- Proportion de patients avec un gain ≥ 15 lettres à 6 mois :

A 6 mois, 73 patients (58,9%) du groupe ranibizumab et 22 patients (18,5%) du groupe dexaméthasone ont eu un gain ≥ 15 lettres sur la MAVC par rapport à la valeur initiale, soit une différence statistiquement significative de 40,4%, (IC_{95%} = [28,4% ; 52,3%] ; $p < 0,0001$).

- Evolution des scores de qualité de vie VFQ-25 à 6 mois

A l'inclusion, le score total VFQ-25 était, en moyenne, de $77,5 \pm 16,1$ dans le groupe ranibizumab et de $76,9 \pm 14,7$ dans le groupe dexaméthasone. Une amélioration du score plus importante a été observée dans le groupe ranibizumab que dans le groupe dexaméthasone (+6,0 versus +2,0, $p = 0,007$), toutefois la différence minimale cliniquement pertinente n'est pas connue.

9.1.2 Données complémentaires : études cliniques de suivi à long terme (HORIZON et RETAIN)

➤ Etude HORIZON

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude HORIZON, qui est une extension en ouvert de 2 ans des études pivots BRAVO et CRUISE (études et extensions à 1 an analysées par la CT dans son avis du 18 janvier 2012), soit un suivi total de 36 mois (12 mois de traitements dans les études BRAVO et CRUISE + 24 mois de suivi dans HORIZON).

L'objectif principal de ce suivi en ouvert était d'évaluer la tolérance à moyen terme de ranibizumab. L'évaluation de l'efficacité, en termes de variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS, était un critère de jugement secondaire.

Ont été inclus dans la phase d'extension des patients ayant terminés les études BRAVO ou CRUISE.

Tous les patients inclus dans cette phase d'extension pouvaient recevoir une injection intravitréenne de ranibizumab à la dose de 0,5 mg si l'épaisseur rétinienne centrale était $\geq 250 \mu\text{m}$ ou s'il y avait présence d'un œdème maculaire persistant ou récurrent affectant l'acuité visuelle.

Le suivi des patients s'opérait au cours de visites trimestrielles.

Il était défini dans le protocole que les patients devaient arrêter l'étude 30 jours après l'octroi de l'autorisation de ranibizumab dans l'indication du traitement des OVR par la Food and Drug Administration (FDA). Ainsi, la plupart des patients ont arrêté prématurément l'étude et n'ont donc pas terminé les 24 mois de la phase d'extension c'est la raison pour laquelle l'ensemble des critères de jugement ont été évalués à 12 mois de suivi uniquement.

La moyenne de durée de suivi a été de 14 mois, avec 63% de patients disposant de données au 12^{ème} mois.

Le 12^{ème} mois de suivi de l'étude HORIZON correspond à un suivi de 24 mois de traitement au total (12 mois de traitements dans les études BRAVO et CRUISE + 12 mois de suivi avec retraitement possible dans HORIZON).

Résultats chez les patients OM-OBVR

A l'inclusion dans HORIZON, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale de l'étude BRAVO a été de +13,2 lettres dans le groupe placebo, +16,8 lettres dans le groupe ranibizumab 0,3 mg et +19,2 lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg.

Au total, 85% (n=304) des patients inclus dans l'étude BRAVO ont participé à la phase d'extension HORIZON. Ils recevaient lors de celle-ci :

- des IVT simulées (n=97). A noter que les patients recevaient du ranibizumab 0,5 mg dès le 6^{ème} mois de suivi
- ranibizumab 0,3 mg (n=103) : posologie hors-AMM ;
- ranibizumab 0,5 mg (n=104)

Les patients étaient majoritairement des hommes (51,9%), âgés en moyenne de 66,2 à 68,3 ans.

La MAVC moyenne des patients, était de 68,1 à 73,6 lettres en fonction des groupes.

Données descriptives à 12 mois

A 12 mois de suivi, les données étaient disponibles chez 205 patients sur les 304 inclus : 66 dans le groupe IVT simulées, 66 dans le groupe ranibizumab 0,3 mg et 73 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg.

Le nombre moyen d'injections au cours des 12 mois de suivi a été de 2 à 2,4 selon les groupes.

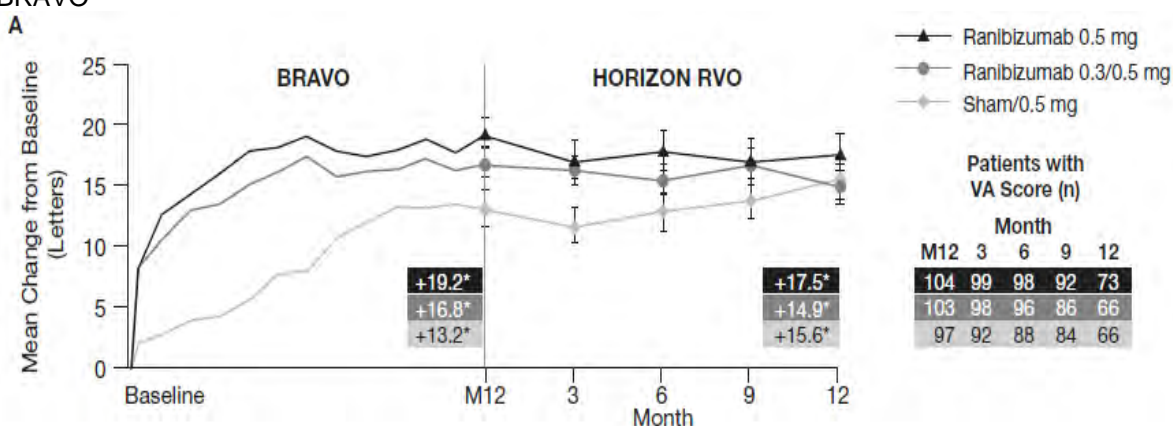
Par ailleurs, environ 9% (18/205) des patients avec une OBVR ont eu recours à un traitement de secours par photocoagulation au laser (17 patients ont reçu 1 seule séance et 1 patient a reçu 2 séances).

Variation de la MAVC à 12 mois

Après 12 mois de suivi (n=205), la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur à l'inclusion dans HORIZON, a été de :

- +0,9 lettres dans le groupe IVT simulées puis ranibizumab 0,5 mg,
- -0,7 lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg.

Figure 1 : Etude HORIZON - Evolution de la MAVC au cours des études BRAVO et HORIZON dans les différents groupes de traitement chez les patients avec une OBVR depuis l'inclusion dans l'étude BRAVO



Résultats chez les patients OM-OVCR

A l'inclusion dans l'étude HORIZON, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale de l'étude CRUISE a été de +9,4 lettres dans le groupe placebo, + 14,9 lettres dans le groupe ranibizumab 0,3 mg et + 16,2 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg.

Au total, 87% (n=304) des patients inclus dans l'étude CRUISE ont participé à la phase d'extension HORIZON, ils ont reçu lors de celle-ci :

- des IVT simulées (n=98), A noter que les patients recevaient du ranibizumab 0,5 mg dès le 6^{ème} mois de suivi
- ranibizumab 0,3 mg (n=107), il s'agit d'une posologie hors-AMM ;
- ranibizumab 0,5 mg (n=99).

Les patients étaient majoritairement des hommes (56,6%), âgés en moyenne de 66,2 à 68,3 ans. La MAVC moyenne des patients était de 59,8 à 64,7 lettres à l'inclusion dans l'étude HORIZON en fonction des groupes.

Données descriptives à 12 mois

A 12 mois de suivi, les données étaient disponibles chez 181 patients sur les 304 inclus : 60 dans le groupe IVT simulées, 70 dans le groupe ranibizumab 0,3 mg et 51 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg.

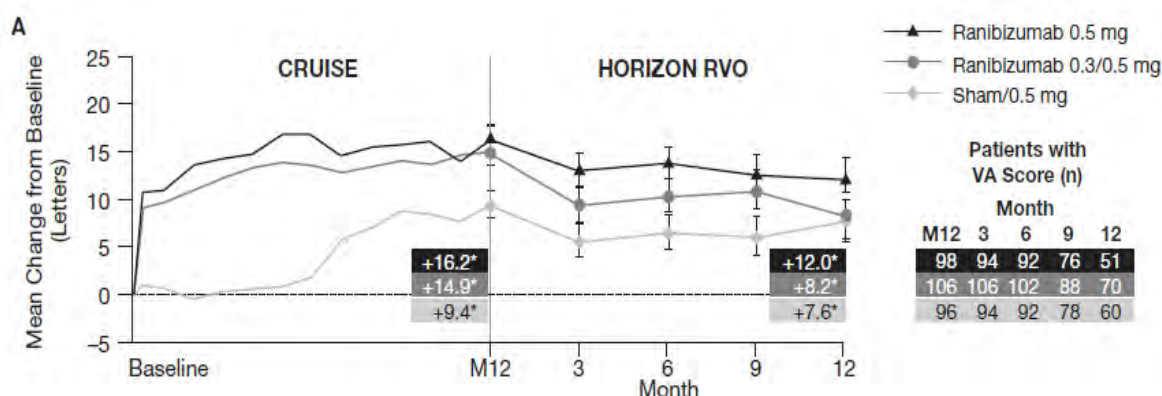
Le nombre moyen d'injections au cours des 12 mois de suivi a été de 2,9 à 3,8 selon les groupes.

Variation de la MAVC à 12 mois

Après 12 mois de suivi, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur à l'inclusion dans HORIZON a été de :

- -4,2 lettres dans le groupe IVT simulées puis ranibizumab 0,5 mg,
- -4,1 lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg.

Figure 2 : Etude HORIZON - Evolution de la MAVC au cours des études CRUISE et HORIZON dans les différents groupes de traitement chez les patients avec une OVCR depuis l'inclusion dans l'étude CRUISE



➤ Etude RETAIN

Il s'agit d'une étude de suivi prospective, en ouvert, sur 24 mois supplémentaires des patients ayant terminé l'étude HORIZON, eux-mêmes provenant des études BRAVO (34 patients avec un OM-OBVR) et CRUISE (32 patients avec un OM-OVCR).

L'objectif était d'évaluer le maintien de l'efficacité, en termes de variation de la MAVC, et la tolérance, à 48 mois de traitement au total (12 mois de traitement dans les études BRAVO et CRUISE + 12 mois de traitement dans HORIZON + 24 mois de traitement supplémentaire). Les patients inclus étaient issus des 3 groupes de traitement des études BRAVO et CRUISE (IVT simulées, ranibizumab 0,3 mg et ranibizumab 0,5 mg)

Chez les patients ayant un OM-OBVR, le nombre moyen annuel d'injections de ranibizumab a été de 2,6 la 2^{ème} année, 2,1 la 3^{ème} année et 2,0 la 4^{ème} année.

Chez les patients ayant un OM-OVCR, le nombre moyen annuel d'injections de ranibizumab a été de 4,5 la 2^{ème} année, 3,6 la 3^{ème} année et 3,3 la 4^{ème} année.

Variation de la MAVC à 48 mois chez les patients OM-OBVR

A 48 mois, chez les 28 patients pour lesquels les données étaient disponibles, la MAVC moyenne a été de 74,1 lettres, avec une amélioration moyenne de +20,1 lettres par rapport à l'inclusion dans l'étude BRAVO. Cette amélioration n'était pas significativement différente de celle observée à la fin de l'étude BRAVO.

Variation de la MAVC à 48 mois chez les patients OM-OVCR

A 48 mois, la MAVC moyenne était de 64,0 lettres, avec une amélioration de +14,0 lettres par rapport à l'inclusion dans l'étude CRUISE. Cette amélioration n'était pas significativement différente de celle observée à la fin de l'étude CRUISE.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

➤ **Résultats de chez les patients avec un OM-OBVR (COMRADE-B)**

Dans cette étude, le ranibizumab 0,5 mg administré en injections intravitréennes mensuelles pendant 3 mois puis selon un schéma PRN a été comparé à la dexaméthasone en implant intravitréen, pendant 6 mois, chez des patients ayant un OM-OBVR.

Au total, 244 patients ont été inclus dans cette étude parmi lesquels 8 ont arrêté le traitement suite à la survenue d'un événement indésirable (EI) :

- 2 patients du groupe ranibizumab en raison d'une infection respiratoire et d'une insuffisance rénale aiguë
- 6 patients du groupe dexaméthasone en raison de l'œdème maculaire (n=4), perte de l'acuité visuelle (n=1) et des douleurs oculaires (n=1)

Les EI oculaires les plus fréquents (>10% dans un des groupes) concernant l'œil traité étaient les hyperhémies oculaires (12,7% dans le groupe ranibizumab vs 17,8% dans le groupe dexaméthasone), les hémorragies conjonctivales (9,5% vs 11,9%), les douleurs oculaires (7,1% vs 11,0%) et les augmentations de la pression intra-oculaire (1,6% vs 14,4%).

Les EI non oculaires les plus fréquents (>10% dans un des groupes) étaient les rhinopharyngites (15,9% dans le groupe ranibizumab vs 17,8% dans le groupe dexaméthasone), l'augmentation de la pression intra oculaire (2,4% vs 16,1%) et les maux de têtes (10,3% vs 9,3%).

➤ **Résultats chez les patients avec un OM-OVCR (COMRADE-C)**

Dans cette étude, le ranibizumab 0,5 mg administré en injections intravitréennes mensuelles pendant 3 mois puis selon un schéma PRN a été comparé à la dexaméthasone en implant intravitréen, pendant 6 mois, chez des patients ayant un OM-OVCR.

Au total, 243 patients ont été inclus dans cette étude parmi lesquels 30 ont arrêté le traitement suite à la survenue d'un événement indésirable (EI) :

- 2 patients du groupe ranibizumab en raison d'une perte totale de la vue (n=1) et de l'œdème maculaire (n=1)
- 28 patients du groupe dexaméthasone en raison notamment de l'œdème maculaire (n=12), perte de l'acuité visuelle (n=13) ischémie rétinienne (n=3)

Les EI oculaires les plus fréquents (>10% dans un des groupes) concernant l'œil traité étaient les œdèmes maculaires (11,3% dans le groupe ranibizumab vs 17,6% dans le groupe dexaméthasone), les douleurs oculaires (12,1% vs 12,6%), les pertes d'acuité visuelle (6,5% vs 18,5%), les hémorragies conjonctivales (12,9% vs 10,9%) et les hyperhémies oculaires (11,3% vs 12,6%). Il a également été rapporté 8 cas de glaucomes et 6 cas d'hypertension oculaire dans le groupe dexaméthasone.

Les EI non oculaires les plus fréquents (>10% dans un des groupes) étaient les rhinopharyngites (7,3% dans le groupe ranibizumab vs 10,1% dans le groupe dexaméthasone).

➤ **Résultats des études HORIZON et RETAIN : suivi à 2 et 4 ans**

L'étude HORIZON est d'une phase d'extension de 24 mois des études pivots BRAVO et CRUISE dont l'objectif principal était le suivi, en ouvert, de la tolérance à long terme.

Au cours de cette phase d'extension, les patients étaient traités pendant 24 mois par ranibizumab 0,5 mg selon un schéma PRN. Dans les études initiales, les patients traités par ranibizumab avaient reçu des injections mensuelles durant 6 mois.

L'analyse de la tolérance a porté sur les 608 patients inclus, ayant reçu au moins 1 injection de ranibizumab, que ce soit lors de l'étude initiale ou pendant l'étude d'extension.

Il est à noter qu'il était défini dans le protocole que les patients devaient arrêter l'étude 30 jours après l'octroi de l'autorisation de ranibizumab dans l'indication du traitement des OVR par la Food and Drug Administration (FDA). Ainsi, la plupart des patients sont sortis de l'étude prématurément et l'ensemble des critères de jugement ont été évalués à 12 mois de suivi uniquement chez 63% des patients inclus. Le 12^{ème} mois de suivi de l'étude HORIZON correspond à un suivi de 24 mois de traitement au total (12 mois de traitements dans les études BRAVO et CRUISE + 12 mois de suivi avec retraitement possible dans HORIZON).

L'étude RETAIN est une étude de suivi prospectif en ouvert, sur 24 mois supplémentaires, de 68 patients ayant terminé l'étude HORIZON, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance au long terme du traitement par ranibizumab. Les résultats correspondent à 48 mois de traitement au total (12 mois de traitement dans les études BRAVO et CRUISE + 12 mois de traitement dans HORIZON + 24 mois de traitement supplémentaire).

Le profil de tolérance du ranibizumab observé au cours des études HORIZON et RETAIN a été similaire à celui observé chez les patients traités par ranibizumab pour une DMLA néovasculaire et pour un œdème maculaire diabétique. Les événements indésirables observés ont été conformes à ceux mentionnés dans le RCP de LUCENTIS.

9.2.2 Données issues des PSUR

Les données de sécurité présentées constituent une synthèse des données internationales de tolérance incluses dans le dernier PSUR soumis aux autorités (EMA) le 1^{er} septembre 2014 qui couvre la période du 1^{er} juillet 2013 au 30 juin 2014.

Les « risques identifiés » associés au traitement par LUCENTIS et présentés dans le plan de gestion des risques sont les suivants : endophtalmie, inflammation intraoculaire, déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine, déchirure de la rétine, décollement de la rétine, augmentation de la pression intraoculaire, cataracte, hémorragie vitréenne et réaction d'hypersensibilité.

Les « risques potentiels » associés au traitement par LUCENTIS et présentés dans le plan de gestion des risques sont les suivants : infarctus du myocarde, événements thromboemboliques artériels non myocardiques, événements thromboemboliques veineux, hypertension artérielle, hémorragie non oculaire, protéinurie, altération du flux sanguin rétinien (incluant l'occlusion de l'artère centrale de la rétine), glaucome et surdosage lié à l'injection de la totalité du volume contenu dans la seringue pré-remplie.

L'exposition à LUCENTIS sur cette période a été estimée à 634 4000 patients dans le monde dont 291 200 en Europe.

Au cours de cette période, 17 690 nouveaux cas d'effets indésirables ont été notifiés soit une augmentation de +168% par rapport au dernier PSUR (2012-2013).

Cette augmentation est très supérieure à celle correspondant à l'augmentation de l'exposition au produit qui est d'environ 11%. Cette augmentation est liée à une augmentation (+47%) du nombre d'observations rapportées lors de nouveaux essais cliniques débutés pendant la période d'étude du PSUR 11, ainsi qu'à une augmentation très importante (+ 392 %) des notifications provenant des études post-commercialisation, en particulier des « programmes-patients » et des études observationnelles incluant l'étude LUMINOUS.

S'agissant des décès, les données du PSUR 11 confirment une proportion élevée (88%) rapportée lors des études post-commercialisation, principalement (2/3 des cas) au cours « des programmes patients », déjà observée lors des PSUR précédents. Il s'agit de décès sans cause connue notifiés majoritairement (2/3) chez les patients traités pour DMLA.

S'agissant des risques potentiels et identifiés dans le cadre du PGR, il n'a pas été observé de modification de leur fréquence et de leur sévérité. En dehors de la protéinurie – pour laquelle il est

proposé que des mesures de pharmacovigilance standards soient appliquées – ces risques vont continuer à être surveillés de façon approfondie.

9.2.3 Données issues du RCP

La majorité des effets indésirables rapportés après l'administration de LUCENTIS sont liés à la procédure d'injection intravitréenne.

Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) après l'injection de LUCENTIS sont : des douleurs oculaires, des hyperhémies oculaires, des augmentations de la pression intraoculaire, des hyalites, des décollements du vitré, des hémorragies rétinienes, des troubles visuels, des corps flottants vitréens, des hémorragies conjonctivales, des irritations oculaires, des sensations de corps étranger dans l'œil, des sécrétions lacrymales accrues, des blépharites, des sécheresses oculaires et des prurits oculaires.

Les effets indésirables non oculaires les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) sont des céphalées, des rhinopharyngites et des arthralgies.

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés ($< 1\%$) mais plus graves comprennent des endophtalmies, des cécités, des décollements de la rétine, des déchirures rétinienes et des cataractes traumatiques iatrogènes.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel septembre 2014), le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données dans l'indication concernée.

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de marché interne spécifique à l'indication étudiée :

- Utilisation de LUCENTIS chez les patients ayant un OM-OBVR

Les médecins déclarent utiliser préférentiellement LUCENTIS comme traitement de 1^{ère} intention (40%) de l'OM-OBVR, suivi par OZURDEX (38%) et le laser (29%, dont 10% en association avec LUCENTIS).

Les patients débutant un traitement par LUCENTIS reçoivent 5,1 injections en moyenne durant la 1^{ère} année, dont 2,2 injections en moyenne au cours du 1^{er} trimestre, correspondant à la phase d'induction du traitement.

La fréquence des injections est plus faible mais constante au cours des 2^{ème} et 3^{ème} années de traitement avec respectivement 2,9 et 2,1 injections.

- Utilisation de LUCENTIS chez les patients ayant un OM-OVCR

Les médecins déclarent utiliser préférentiellement OZURDEX comme traitement de 1^{ère} intention (48%) de l'OM-OVCR, suivi par LUCENTIS (42%) et d'autres anti-VEGF (14%), le laser n'étant jamais utilisé.

Les patients débutant un traitement par LUCENTIS reçoivent 5,8 injections en moyenne durant la 1^{ère} année, dont 2,2 injections en moyenne au cours du 1^{er} trimestre, correspondant à la phase d'induction du traitement.

La fréquence des injections est plus faible mais constante au cours des 2^{ème} et 3^{ème} années de traitement avec respectivement 3,0 et 2,3 injections.

09.4 Résumé & discussion

Efficacité

L'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,5 mg en injections intravitréennes ont été évaluées comparativement à la dexaméthasone 700 µg en implant intravitréen dans deux études de phase III, randomisées en double aveugle chez des patients ayant un OM-OBVR (COMRADE-B), ou un

OM-OVCR (COMRADE-C). Les patients sous ranibizumab ont eu 3 injections mensuelles (M1 à M3) puis des injections PRN jusqu'à M6 en fonction de l'acuité visuelle et de l'épaisseur centrale de la rétine. Les patients du groupe dexaméthasone ont reçu l'implant à la première injection puis 2 IVT simulées mensuelles et des IVT simulées selon un schéma PRN après M3.

Chez les patients ayant un OM-OBVR, la moyenne des variations de la MAVC, mesurée à chaque visite mensuelle de M1 à M6 (critère de jugement principal), a été plus importante avec le ranibizumab qu'avec la dexaméthasone : +14,15 lettres sur l'échelle ETDRS versus +9,66, soit une différence de +4,49 lettres ($p < 0,0001$). Cette différence est inférieure au seuil de pertinence clinique de +5 lettres.

Le pourcentage de patient ayant eu un gain de MAVC d'au moins 15 lettres à 6 mois (critère de jugement secondaire) a été plus élevé avec le ranibizumab qu'avec la dexaméthasone (61,1% vs 37,3%, soit une différence de 23,8%, $p = 0,0002$).

Chez les patients ayant un OM-OVCR, la moyenne des variations de la MAVC, mesurées à chaque visite mensuelle de M1 à M6 (critère de jugement principal), a été plus importante avec le ranibizumab qu'avec la dexaméthasone : +12,86 lettres vs +2,96 lettres soit une différence de +9,91 lettres ($p < 0,0001$) cliniquement pertinente.

Le pourcentage de patient ayant eu un gain de MAVC d'au moins 15 lettres à 6 mois (critère de jugement secondaire) a été plus élevé avec le ranibizumab qu'avec la dexaméthasone (58,9% vs 18,5%, soit une différence de 40,4%, $p < 0,0001$).

Ces résultats montrent que LUCENTIS apporte une quantité d'effets plus importante qu'OZURDEX en termes de variation de la MAVC mesurée sur l'ensemble des 6 premiers mois de traitement et en particulier au sixième mois, chez les patients ayant un OM secondaire à une OBVR ou une OVCR.

Cependant, ces résultats comportent des faiblesses méthodologiques avec un risque de biais en raison des nombreuses déviations majeures au protocole (respectivement 26,2% et 33,1% dans le groupe ranibizumab et 40,7% et 63% dans les études COMRADE-B et COMRADE-C) et du maintien discutable du double aveugle. De plus, bien que le schéma actuel d'administration d'OZURDEX ne prévoit pas de nouvelle administration avant 6 mois, des études sont en cours pour optimiser ce schéma thérapeutique.

Pour rappel, les données disponibles pour OZURDEX montrent dans une étude (sur les deux études réalisées) ayant inclus 403 patients atteints d'un OM secondaire à une OBVR ou une OVCR que le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC d'au moins 15 lettres (critère de jugement principal) a été plus important qu'avec l'injection simulée de l'implant après 3 mois de traitement (22,4% versus 12,4% ; $p = 0,008$). Cette différence n'était plus observée après 6 mois (19,4% versus 18,3%) Dans la deuxième étude, les résultats en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain d'au moins 15 lettres, évalué uniquement à 6 mois, n'ont pas montré de différence entre la dexaméthasone et l'injection simulée de l'implant.

Ces résultats pourraient s'expliquer par un épuisement de la concentration de dexaméthasone dans l'implant après 6 mois. On ne dispose pas de données évaluant l'efficacité d'OZURDEX à plus long terme après une 2^{ème} injection de l'implant de dexaméthasone, ni versus injection simulée, ni versus ranibizumab.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni deux études de suivi à long terme, permettant d'avoir un recul d'utilisation continu de 2 ans dans l'étude HORIZON (phase d'extension des études pivots BRAVO et CRUISE) et de 4 ans dans l'étude RETAIN (phase d'extension de l'étude HORIZON). Ces études ont montré un maintien de l'efficacité à long terme. Toutefois, ces résultats issus d'études ouvertes, ayant inclus un nombre restreint de patients, tous traités par ranibizumab dans ces phases de suivis, avec arrêt prématuré de l'étude HORIZON, ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

Tolérance

Le profil de tolérance du ranibizumab chez les patients atteints d'occlusions veineuses rétiniennes est similaire à celui observé chez les patients atteints de DMLA néovasculaire ou d'œdème maculaire diabétique traités par ranibizumab. Les injections intravitréennes ont été associées à

des endophtalmies (< 1%), des inflammations intraoculaires, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures de la rétine, et des cataractes traumatiques. Des élévations transitoires ou prolongées de la pression intraoculaire ont été observées ($\geq 10\%$). Les effets indésirables non oculaires très fréquents ($\geq 10\%$) sont une rhinopharyngite, des céphalées et une arthralgie, et fréquents ($\geq 1\%$ et < 10%), une anémie, des réactions d'hypersensibilité, une anxiété, une toux et des nausées. Les événements thromboemboliques myocardiques et non myocardiques font partie des risques surveillés dans le plan de gestion des risques du ranibizumab.

Le profil de tolérance est différent avec OZURDEX (uniquement oculaires, les plus fréquents étant l'augmentation de la pression oculaire (24%) et une hémorragie conjonctivale (14,7%, liée à la procédure d'injection).

Les nouvelles données issues des études cliniques et de la pharmacovigilance n'ont pas modifié le profil de tolérance du ranibizumab dans le traitement des œdèmes maculaires secondaires à une occlusion veineuse rétinienne.

09.5 Programme d'études

Dans son avis du 18 janvier 2012, la Commission avait souhaité « disposer de données complémentaires, à moyen et long termes, en vue de la réévaluation de LUCENTIS, sur les principaux points suivants :

- les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans LUCENTIS ;
- les modalités de la prise en charge de ces patients (examens réalisés lors du bilan et au cours du suivi, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement) ;
- les effets indésirables des patients traités par LUCENTIS avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients.

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

Afin de répondre aux interrogations de la Commission et du CEPS sur les conditions de traitement par LUCENTIS en pratique réelle et le maintien de l'efficacité et de la tolérance à long terme, le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle française BOREAL dont l'objectif principal est d'évaluer en, pratique courante, l'évolution de l'acuité visuelle à 6 mois.

L'étude comporte 4 composantes :

- un registre OM-OBVR (étude transversale) de 1 000 patients,
- un registre OM-OVCR (étude transversale) de 1 000 patients,
- une cohorte OM-OBVR de 320 patients prospective avec un suivi de 24 mois,
- une cohorte OM-OVCR de 320 patients prospective avec un suivi de 24 mois,

Les inclusions ont débuté en décembre 2013, les premiers résultats seront disponibles au cours de l'année 2015.

De plus, pour répondre à la demande des autorités de santé, le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle mondiale LUMINOUS dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab dans toutes les indications de l'AMM, dans le cadre de la pratique réelle.

Actuellement, cette étude est en cours de recrutement ; 25 000 patients ont déjà été inclus dont 119 patients ayant un OM-OBVR et 119 ayant un OM-OVCR. Le rapport d'étude doit être transmis à l'EMA au cours du dernier trimestre de l'année 2017.

Enfin, 2 études évaluant le schéma posologique de ranibizumab sont en cours :

- étude BRIGHTER : étude de phase IIIb de supériorité de 24 mois, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité et la tolérance de ranibizumab avec ou sans photocoagulation au laser et celles de la photocoagulation au laser seule chez des patients ayant un OM-OBVR.

- étude CRYSTAL : étude de phase IIIb à un bras de 24 mois, multicentrique, en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance de ranibizumab en monothérapie administré selon le schéma PRN recommandée par l'AMM chez 357 patients avec un OM-OVCR.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de de branche veineuse rétinienne, LUCENTIS est un traitement de première intention, comme OZURDEX (implant intravitréen de dexaméthasone).

Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine, LUCENTIS est un traitement de première intention, comme OZURDEX et EYLEA (afibercept en injection intravitréenne).

Des données de comparaison directe entre LUCENTIS et OZURDEX sont désormais disponibles. Néanmoins, ces nouvelles données ne permettent pas de recommander un traitement par rapport à l'autre en raison de faiblesses méthodologiques (déviations majeures au protocole) ainsi qu'en raison de l'absence de pertinence clinique sur le critère de jugement principal (moyenne des variations de la MAVC après 6 mois) pour les patients ayant un OM-OBVR. Aucune donnée de comparaison d'EYLEA versus LUCENTIS ou OZURDEX n'est disponible à ce jour.

Ainsi, le choix entre EYLEA, LUCENTIS et OZURDEX doit se faire en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels, du schéma de traitement et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections pluriannuelles dans le cas d'EYLEA et LUCENTIS, la présence du cristallin et l'existence d'un glaucome en raison du risque d'hypertension intraoculaire accru et de cataracte avec OZURDEX, seront des critères importants à prendre en compte pour l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

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

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

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Ces spécialités sont des traitements de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

► Intérêt de santé publique :

De par leur faible nombre, le poids des occlusions veineuses rétiniennes sur la santé publique est faible.

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

Au vu des données disponibles, un impact modéré de la spécialité LUCENTIS est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle.

En l'absence de donnée disponible ou pertinente, l'impact de LUCENTIS sur la qualité de vie et l'organisation des soins n'est pas quantifiable.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique est discutable, du fait notamment d'incertitudes sur les modalités de prise en charge, en particulier sur le nombre d'injections optimal et sur les critères de retraitement.

La spécialité LUCENTIS, pourrait apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié, tout comme EYLEA et OZURDEX. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence un impact supplémentaire de LUCENTIS en termes de morbidité par rapport à ses alternatives thérapeutiques.

En conséquence, un impact de santé publique est attendu par la spécialité LUCENTIS. Cet intérêt est faible.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/mL, solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie est important dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de LUCENTIS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à OZURDEX dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

LUCENTIS reste un médicament d'exception : la fiche d'information thérapeutique est actualisée en conséquence.

► Demandes de données

La Commission souhaite disposer des données des études observationnelles LUMINOUS et BOREAL dès qu'elles seront disponibles.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 décembre 2013

LUCENTIS 10 mg/mL, solution injectable

Flacon de 0,23 mL (CIP : 34009 378 101 5 9)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

| | |
|-------------------------------|--|
| DCI | ranibizumab |
| Code ATC (2013) | S01LA04 (agent anti-néovascularisation oculaire) |
| Motif de l'examen | Extension d'indication |
| Liste(s) concernée(s) | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication(s) concernée(s) | « Traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte. » |

| | |
|--|---|
| SMR | SMR important |
| ASMR | LUCENTIS 10 mg/mL, solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à VISUDYNE dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Traitement de 1^{ère} intention de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM (procédure) | Date de l'AMM (procédure centralisée) : 22 janvier 2007 Modification de l'AMM : <ul style="list-style-type: none">- 19 décembre 2007 (modification du conditionnement)- 6 janvier 2011 (extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique)- 27 mai 2011 (extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine)- 8 juillet 2013 (extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte) Plan de gestion des risques |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie <u>Médicament d'exception</u> |

| | |
|--------------------|--|
| Classification ATC | 2013 S organe sensoriel S01 médicaments ophtalmologiques S01L médicaments pour les troubles oculaires vasculaires S01LA agents anti-néovascularisation oculaire S01LA04 ranibizumab |
|--------------------|--|

02 CONTEXTE

LUCENTIS fait l'objet d'une demande d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« LUCENTIS est indiqué chez les adultes dans :

- Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).
- **Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte.** »

04 POSOLOGIE

« Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

Posologie dans le traitement de la DMLA néovasculaire

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée une fois par mois en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.

Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le ranibizumab.

Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.

En cas de nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à la DMLA néovasculaire constatée lors d'un contrôle, le traitement doit être réinstauré. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives (ceci impliquant un minimum de deux injections). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à un mois.

Posologie dans le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD ou à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion veineuse rétinienne (OVR)

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée une fois par mois en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.

Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le ranibizumab. Si aucune amélioration de l'acuité visuelle n'est constatée à l'issue d'une première série de trois injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée.

Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.

En cas de nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à l'OMD ou à l'œdème maculaire secondaire à l'OVR constatée lors d'un contrôle, le traitement doit être réinstauré. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives (ceci impliquant un minimum de deux injections). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à un mois.

Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR

Des données concernant l'administration concomitante de Lucentis et d'une photocoagulation au laser sont disponibles (voir rubrique 5.1). Si les deux traitements sont réalisés le même jour, Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser. Lucentis peut être administré aux patients ayant été traités précédemment par photocoagulation au laser.

Posologie dans le traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF

Le traitement sera initié avec une injection unique.

Si au cours d'un contrôle, des signes d'activité de la maladie sont constatés, comme par exemple diminution de l'acuité visuelle et/ou des signes d'activité de la lésion, il est recommandé de re-traiter.

La surveillance de l'activité de la maladie peut comprendre un examen clinique, une tomographie à cohérence optique (OCT) ou une angiographie à la fluorescéine (AF).

Bien que de nombreux patients puissent ne nécessiter qu'une ou deux injections au cours de la première année, certains patients peuvent nécessiter un traitement plus fréquent (voir rubrique 5.1¹).

¹ Du RCP

Ainsi, une surveillance est recommandée tous les mois au cours des deux premiers mois de traitement et au moins une fois tous les trois mois par la suite au cours de la première année. Après la première année, la fréquence des contrôles doit être déterminée par l'ophtalmologue traitant.

L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à un mois.

Lucentis et thérapie photodynamique par Visudyne dans la NVC secondaire à une MF

Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante de Lucentis et de Visudyne.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2¹).

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La myopie forte se complique, dans 5 % des cas, par une néovascularisation choroïdienne entraînant une baisse progressive et irréversible de l'acuité visuelle, en particulier centrale, jusqu'à la cécité. Cette complication peut survenir aussi bien chez le sujet jeune que chez le sujet âgé. Elle est la principale cause de néovascularisation choroïdienne chez les patients âgés de moins de 50 ans. La localisation rétrofovéolaire, la plus fréquente, est associée à un mauvais pronostic.

La photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine (VISUDYNE) comme agent photosensibilisant est actuellement le seul traitement des néovascularisations choroïdiennes rétrofovéolaires secondaires à une myopie forte. VISUDYNE permet seulement le maintien de l'acuité visuelle.

En cas de néovascularisation choroïdienne extrafovéolaire, une photocoagulation laser (destruction directe) peut s'envisager mais ses résultats sont décevants au long terme du fait des récives (jusqu'à 72% des cas) et de l'extension de la cicatrice de photocoagulation vers la fovéa.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

VISUDYNE 15 mg, poudre pour solution pour perfusion, (laboratoire NOVARTIS) est le seul comparateur de LUCENTIS.

Dans son avis du 20 novembre 2002 (inscription), la Commission avait considéré que cette spécialité apportait une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) chez les patients ayant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

Dans son avis du 17 octobre 2012 (renouvellement d'inscription) la Commission avait considéré que le service médical rendu par VISUDYNE restait important.

06.2 Autres technologies de santé

Photocoagulation au laser (dans les formes extrafovéolaires uniquement).

► Conclusion

VISUDYNE est le seul comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, l'extension d'indication de LUCENTIS dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte, n'est prise en charge dans aucun pays.

Sa prise en charge est sollicitée dans l'ensemble des pays où LUCENTIS est déjà commercialisé : Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité du ranibizumab dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne consécutive à une myopie forte repose sur une étude randomisée en double aveugle ayant comparé, pendant 12 mois, le ranibizumab, administré selon deux schémas thérapeutiques en fonction de l'acuité visuelle ou de l'activité de la maladie, à la vertéporfine (étude RADIANCE).

Objectif principal : démontrer la supériorité du ranibizumab, administré selon deux schémas thérapeutiques différents, par rapport à la vertéporfine en termes de variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) du mois 1 au mois 3 par rapport à la valeur initiale chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte.

Méthode : étude randomisée, en double-aveugle, double-placebo (injection intravitréenne simulée et séance de photothérapie dynamique simulée), d'une durée totale de 12 mois.

Schéma de l'étude :

A l'inclusion, les patients ont été randomisés dans 3 groupes de traitement (randomisation 2/2/1) :

- « **Ranibizumab/stabilisation** » : ranibizumab 0,5 mg administré selon des critères de stabilité de l'acuité visuelle. La stabilisation était définie comme une absence de modification de la MAVC par rapport aux deux visites mensuelles précédentes.

Les patients recevaient 2 injections successives à l'inclusion et au mois 1 puis :

- arrêt de l'administration lorsque les critères de stabilisation de la MAVC étaient remplis (au plus tôt au mois 2)
- en cas de perte de MAVC, les injections mensuelles étaient reprises jusqu'à stabilisation à 3 évaluations mensuelles consécutives.

- « **Ranibizumab/activité** » : ranibizumab 0,5 mg administré selon de critères d'activité de la maladie. L'activité de la maladie était définie par la présence d'une trouble de la vision attribuable à la présence de liquide intra ou sous-rétinien ou à une fuite active secondaire à la myopie forte pathologique (examen à l'OCT et/ou angiographie à la fluorescéine).

Les patients recevaient 1 injection à l'inclusion. A partir du mois 1, les injections étaient suspendues si aucune activité de la maladie n'était décelée. Elles étaient reprises dès que le critère d'activité était rempli et poursuivies jusqu'à ce qu'il ne le soit plus.

- « **PDT vertéporfine** » : une séance de thérapie photodynamique par vertéporfine à l'inclusion puis à partir de 3 mois, les patients pouvaient recevoir en fonction de l'activité de la maladie :
 - ranibizumab 0,5 mg ou
 - PDT vertéporfine ou
 - association ranibizumab + PDT vertéporfine
- Le traitement devait être suspendu en l'absence de critères d'activité de la maladie et repris si des critères d'activité réapparaissaient.

Un seul œil par patient était sélectionné et traité.

Le double aveugle était maintenu par l'utilisation d'un placebo dans chaque groupe (injection intravitréenne simulée ou PDT simulée) et par la réalisation des examens d'acuité visuelle et de recherche des signes d'activité de la maladie par un investigateur ignorant le traitement administré, un autre investigateur étant responsable de la décision thérapeutique.

Critères d'inclusion :

- Age \geq 18 ans
- Diagnostic de NVC active secondaire à une myopie forte confirmée par un examen oculaire selon les critères suivants :
 - myopie forte ($>$ -6 D d'équivalence sphérique
 - ultrasonographie oculaire ou biométrie montrant un allongement antéro-postérieur \geq 26 mm
 - présence de modifications postérieures, compatibles avec une myopie pathologique, visibles à l'ophtalmoscopie et sur la photographie du fond d'œil
 - fuite active à partir de la NVC visible en angiographie à la fluorescéine
 - fluide intra ou sous-rétinien ou augmentation de l'épaisseur rétinienne centrale, visible à l'OCT.
- Au moins une des lésions suivantes dans l'œil étudié :
 - rétrofovéolaire
 - juxtafovéolaire ($<$ 200 μ m du centre) avec atteinte de l'aire maculaire centrale
 - extrafovéolaire ($>$ 200 μ m du centre) avec atteinte de l'aire maculaire centrale
 - à la limite du disque optique avec atteinte de l'aire maculaire centrale
- 24 lettres \leq MAVC \leq 78 lettres (ETDRS) soit environ 20/32 à 20/320, à 4 mètres de distance.
- Perte visuelle uniquement due à la présence de lésions de tout type de NVC secondaire à une myopie forte mises en évidence sur la base des données cliniques oculaires, l'angiographie et l'OCT.

Principaux critères de non inclusion :

- Hypertension artérielle confirmée avec systolique $>$ 150 mmHg ou diastolique $>$ 90 mmHg
- Antécédents d'hypersensibilité aux produits à l'étude ou à la fluorescéine
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral
- Présence d'une néovascularisation choroïdienne due à toute autre cause qu'une myopie forte pathologique
- Inflammation intraoculaire ou infection active ou infection périoculaire active ou suspectée dans un des deux yeux, au moment du recrutement.
- Glaucome non contrôlé dans un des deux yeux au moment de la sélection (PIO \geq 25 mmHg)
- Néovascularisation de l'iris dans un des deux yeux
- Présence d'une amblyopie ou de troubles oculaires avec une acuité visuelle corrigée $<$ 20/200 ou d'une amaurose de l'autre œil
- **Antécédents de traitements :**
 - photocoagulation au laser panrétinienne ou photocoagulation au laser focale/en grille au niveau de l'œil étudié à n'importe quel moment

- traitement intraoculaire avec n'importe quel anti-facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) ou avec vertéporfine au niveau de l'œil étudié
- corticothérapie intravitréenne dans les 3 mois avant la randomisation au niveau de l'œil étudié
- chirurgie intraoculaire de l'œil étudié dans les 3 mois précédant la randomisation
- Antécédents ou présence de porphyrie (contre-indication de vertéporfine).
- Femmes enceintes ou qui allaitent et femmes en âge de procréer.

Critère de jugement principal : analyse de supériorité versus vertéporfine en termes de variation moyenne de la MAVC mesurée mensuellement du mois 1 au mois 3 par rapport à l'état initial.

Parmi les critères de jugement secondaires :

- Analyse de non-infériorité sur la population en intention de traiter (ITT) entre les 2 schémas de retraitement par ranibizumab en termes de variation moyenne de la MAVC mesurée mensuellement du mois 1 au mois 6 par rapport à l'état initial : le ranibizumab/stabilisation était considéré comme non-inférieur au ranibizumab/activité si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements était inférieure au seuil de non-infériorité (+5 lettres). L'analyse sur la population per protocole (PP), la plus rigoureuse dans une analyse de non-infériorité, était considérée comme une analyse de sensibilité.
- Variation moyenne de la MAVC jusqu'au mois 12 par rapport à l'état initial.
- Proportion de patients ayant un gain de MAVC ≥ 15 lettres ou atteignant ≥ 84 lettres (ETDRS) à 3 mois.
- Evolution de la vision fonctionnelle à 3 mois mesurée par le score VFQ-25²

Résultats :

Un total de 277 patients a été randomisé (2:2:1), dont 106 dans le groupe ranibizumab/stabilisation, 116 dans le groupe ranibizumab/activité et 55 dans le groupe vertéporfine.

Aucun patient n'a arrêté l'étude pour effet indésirable. Un patient du groupe ranibizumab/stabilisation a arrêté prématurément l'étude à J38 pour déviation au protocole (pression artérielle en dehors des valeurs d'inclusion) et 2 patients au 3^{ème} mois de l'étude (1 patient a été perdu de vue, l'autre a retiré son consentement). Dans le groupe vertéporfine, 2 patients qui ont reçu du ranibizumab avant le 3^{ème} mois ont été conservés dans l'analyse du groupe vertéporfine.

Les caractéristiques de patients étaient homogènes entre les groupes. Les patients avaient 55 ans en moyenne (19,9 % avaient moins de 45 ans). La MAVC moyenne à l'inclusion était de 55,4 lettres (54,7 à 55,8 lettres dans les 3 groupes). Chez 68,6 % de patients, les néovaisseaux étaient rétrofovéolaires, juxtafovéolaires pour 23,8 % et extrafovéolaires pour 4,0 % des patients. La longueur axiale moyenne à l'inclusion était de 29,1 mm. L'erreur réfractive était de -13,7 D dans le groupe ranibizumab/stabilisation, -11,6 D dans le groupe ranibizumab/activité et de -12,2 D dans le groupe vertéporfine.

Au cours des 3 premiers mois de l'étude, les patients ont reçu en moyenne 2,5 injections dans le groupe ranibizumab/stabilisation et 1,8 injection dans le groupe ranibizumab/activité.

Au cours des 12 mois, les patients du groupe ranibizumab/stabilisation ont reçu 4,6 injections, ceux du groupe ranibizumab/activité 3,5 injections et ceux du groupe vertéporfine puis ranibizumab

² VFQ-25 : score composite intégrant 12 domaines : état de santé général, douleurs oculaires, activités liées à la vision de près et de loin, liens sociaux, santé mentale, limitation d'activités, dépendance, conduite, vision des couleurs et vision périphérique. Le score total est coté de 0 (vision fonctionnelle la pire) à 100 (vision fonctionnelle parfaite).

3,2 injections. Parmi les 53 patients ayant été traités par vertéporfine à l'inclusion, 38 (71,7 %) ont eu au moins une injection de ranibizumab au cours de l'année et 15 (28,3 %) n'en ont pas eu.

Dans le groupe vertéporfine, tous les patients ont eu un traitement à l'inclusion. Les retraitements ont été réalisés selon le protocole excepté dans 2 cas. Parmi les 55 patients inclus, 2 ont reçu du ranibizumab au cours des 3 premiers mois (déviation au protocole), 38 patients ont reçu le ranibizumab après 3 mois. Quinze patients n'ont jamais été traités par ranibizumab et 2 d'entre eux ont eu un second traitement par vertéporfine. Pendant les 12 mois de l'étude, aucun patient n'a été traité par l'association vertéporfine + ranibizumab.

Critère de jugement principal :

La variation moyenne de la MAVC mesurée mensuellement du mois 1 au mois 3 a été de +10,5 lettres dans le groupe ranibizumab/stabilisation, de +10,6 lettres dans le groupe ranibizumab/activité et de +2,2 lettres dans le groupe vertéporfine.

Pour chacun des groupes ranibizumab (stabilisation et activité), la supériorité par rapport à la vertéporfine a été démontrée ($p < 0,00001$, voir tableau 1).

Tableau 1 : variation moyenne de la MAVC mesurée mensuellement (ETDRS) du mois 1 au mois 3 (population ITT³)

| | Ranibizumab | | PDT vertéporfine N = 55 |
|--|--------------------------|---------------------|----------------------------|
| | Stabilisation N = 106 | Activité N = 116 | |
| MAVC initiale | 55,4 ± 13,4 | 55,8 ± 12,6 | 54,7 ± 13,8 |
| Variation moyenne de la MAVC de M1 à M3 | 66,0 ± 13,0 | 66,4 ± 12,3 | 56,9 ± 14,5 |
| Variation moyenne de la MAVC de M1 à M3 par rapport à la valeur initiale | 10,5 ± 8,2* | 10,6 ± 7,3* | 2,2 ± 9,5 |

* : $p < 0,00001$ versus vertéporfine

Critères de jugement secondaires :

- Analyse de non-infériorité entre les 2 schémas de retraitement par ranibizumab en termes de variation moyenne de la MAVC mesurée mensuellement du mois 1 au mois 6 par rapport à l'état initial :

Population ITT :

La variation moyenne de la MAVC mesurée mensuellement du mois 1 au mois 6 a été de +11,9 lettres dans le groupe ranibizumab/stabilisation, et de +11,7 lettres dans le groupe ranibizumab/activité soit une différence de -0,1 lettre ($IC_{95\%} = [-2,2 ; 2,0]$). La borne supérieure de l' $IC_{95\%}$ de la différence entre les traitements étant inférieure au seuil de non-infériorité (+5 lettres).

Population PP⁴ :

La variation moyenne de la MAVC mesurée mensuellement du mois 1 au mois 6 a été de +12,1 lettres dans le groupe ranibizumab/stabilisation, et de +11,9 lettres dans le groupe ranibizumab/activité soit une différence de -0,2 lettre ($IC_{95\%} = [-2,6 ; 2,1]$). La borne supérieure de l' $IC_{95\%}$ de la différence entre les traitements étant inférieure au seuil de non-infériorité (+5 lettres).

- Variation moyenne de la MAVC à 12 mois par rapport à la valeur initiale

³ Population en intention de traiter définie par les patients ayant reçu au moins un traitement et ayant au moins une mesure d'acuité visuelle post-inclusion.

⁴ Population per protocole définie par les patients ayant poursuivi l'étude jusqu'à 6 mois sans déviation majeure au protocole.

A 3 mois, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été de +12,1 lettres dans le groupe ranibizumab/stabilisation, de +12,5 lettres dans le groupe ranibizumab/activité et de +1,4 lettre dans le groupe vertéporfine.

A 12 mois, le gain de MAVC par rapport à la valeur initiale s'est maintenu avec +13,8 lettres dans le groupe ranibizumab/stabilisation et +14,4 lettres dans le groupe ranibizumab/activité sans différence significative entre les groupes.

La variation moyenne de la MAVC à 12 mois a été de +9,3 lettres chez les patients traités par vertéporfine puis éventuellement par ranibizumab à partir du 3^{ème} mois. Le groupe VISUDYNE n'a pas été comparé aux groupes ranibizumab.

- Proportion de patients ayant un gain de MAVC \geq 15 lettres ou atteignant \geq 84 lettres (ETDRS) à 3 mois

La proportion de patients ayant un gain de MAVC \geq 15 lettres ou atteignant \geq 84 lettres (ETDRS) à 3 mois a été plus importante dans les groupes ranibizumab/stabilisation (38,1 %) et ranibizumab/activité (43,1 %) que dans le groupe vertéporfine (14,5 %) soit une différence de 23,5 % en faveur du groupe ranibizumab/stabilisation ($p = 0,0020$) et de 28,6 % en faveur du groupe ranibizumab/activité ($p = 0,0002$).

- Evolution de la vision fonctionnelle à 3 mois : score VFQ-25

A l'inclusion, le score VFQ-25 était de 69,3 dans le groupe ranibizumab/stabilisation, 71,0 dans le groupe ranibizumab/activité et de 71,9 dans le groupe vertéporfine.

A 3 mois, la variation du score VFQ-25 a été de +5,0 avec le ranibizumab/stabilisation, +3,9 avec le ranibizumab/activité et de +0,3 avec la vertéporfine. Une différence statistiquement significative en faveur du ranibizumab par rapport à la vertéporfine n'a été observée qu'avec le ranibizumab/stabilisation. Toutefois, cette différence ne peut être considérée comme cliniquement pertinente (score de 0 à 100). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes ranibizumab.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Etude RADIANCE

Aucun patient de l'étude n'a arrêté prématurément l'étude en raison un événement indésirable, 6 patients ont interrompu temporairement le traitement par ranibizumab en raison d'un test biologique anormal.

▪ Tolérance à 3 mois

La population d'analyse pour la tolérance à 3 mois comportait 106 patients dans le groupe ranibizumab/stabilisation, 118 patients dans le groupe et 53 patients dans le groupe vertéporfine.

Le pourcentage de patients ayant eu un **événement indésirable oculaire** dans l'œil étudié a été de 27,4 % dans le groupe ranibizumab/stabilisation, 13,6 % dans le groupe ranibizumab/activité et 9,4 % dans le groupe vertéporfine. Il s'agissait principalement d'hémorragie conjonctivale observée dans les groupes ranibizumab/stabilisation (9,4 %) et ranibizumab/activité (5,1 %) et de kératite ponctuée (5,7 % et 2,5 % respectivement). Les autres événements indésirables oculaires moins fréquents (< 3 %) ont été : sécheresse oculaire, douleur oculaire et augmentation de la PIO (1,9 % dans le groupe ranibizumab/stabilisation et 1,7 % dans le groupe ranibizumab/activité).

Dans le groupe vertéporfine, les événements oculaires observés ont été une kératite ponctuée ($n = 2$, 3,8 %) et une augmentation de la PIO (1,9 %).

Les événements indésirables d'intérêt ont été peu fréquents dans les groupes ranibizumab : 1 cas d'endophtalmie (uvéite), 1 cas de déchirure rétinienne, 4 cas d'augmentation de la PIO, 5 cas de réactions d'hypersensibilité oculaire, 1 cas de glaucome (hypertension oculaire) et 4 cas d'hypertension artérielle.

Des **événements indésirables non oculaires** ont été observés chez 25,5 % des patients du groupe ranibizumab/stabilisation, chez 25,4 % de ceux du ranibizumab/activité et 11,3 % de ceux du groupe vertéporfine. Leur fréquence était inférieure à 5 %. Dans les groupes traités par ranibizumab, il s'agissait de rhinopharyngite, céphalée, pharyngite, infection des voies aériennes supérieures, douleur lombaire, hypertension artérielle, asthénie, hémorroïdes, problèmes dentaires. Dans le groupe vertéporfine, un cas de rhinopharyngite (1,9 %) et un cas d'hypertension artérielle (1,9 %) ont été observés.

▪ Tolérance à 12 mois

Après 3 mois, les patients du groupe vertéporfine pouvaient recevoir soit le ranibizumab, soit la vertéporfine soit le ranibizumab et la vertéporfine selon la décision de l'investigateur. Sur les 53 patients du groupe vertéporfine, 38 patients ont reçu le ranibizumab après 3 mois et 15 n'ont pas reçu de ranibizumab.

Le pourcentage de patients ayant eu un **événement indésirable oculaire** après 12 mois a été de :

- 43,4 % dans le groupe ranibizumab/stabilisation et de 37,3 % dans le groupe ranibizumab/activité,
- 42,1 % chez les patients traités initialement par vertéporfine puis par ranibizumab,
- 26,7 % chez les patients qui n'ont pas poursuivi leur traitement avec du ranibizumab.

Dans les deux groupes ranibizumab/stabilisation et ranibizumab/activité, l'événement indésirable oculaire le plus fréquent a été une hémorragie conjonctivale (11,3 % et 10,2 %). Les autres événements indésirables oculaires ont été observés dans des proportions variables entre les deux groupes. On peut noter une kératite ponctuée chez 7,5 % des patients du groupe ranibizumab/stabilisation (2,5 % dans le groupe ranibizumab/activité), des corps flottants vitréens (4,7 % et 0,8 %), une sécheresse oculaire (3,8 % et 1,7 %), une douleur oculaire (3,8 % et 3,4 %), une augmentation de la PIO (2,8 % et 5,9 %), une conjonctivite allergique (0,9 % et 4,2 %).

Parmi les événements indésirables graves oculaires, il a été observé dans le groupe ranibizumab/stabilisation, un cas d'érosion cornéenne suspecté d'être en relation avec la procédure d'injection pendant les 3 premiers mois de l'étude.

Dans les groupes ranibizumab, les événements indésirables d'intérêt ont été : 2 cas d'endophtalmie (2 uvéites), 5 cas d'inflammation intraoculaire, 5 cas de cataracte, 10 cas d'augmentation transitoire de la PIO, 3 cas de déchirure rétinienne (1 cas suspecté être lié à la procédure d'injection et 2 cas considérés ni liés à la procédure d'injection ni au produit), 12 cas de réactions d'hypersensibilité oculaire, 6 cas d'hypertension artérielle, 5 cas d'hémorragies non oculaires (sous-durale, gastro-médiastinale, rectale ou utérine) et 1 cas d'événement artériel thromboembolique (non myocardique) autre.

Chez les patients traités uniquement par vertéporfine, les événements indésirables oculaires ont été une sécheresse oculaire (1/15), une douleur oculaire (1/15) et une opacification de la capsule postérieure (1/15).

Le pourcentage d'**événements indésirables non oculaires** a été de 45,3 % dans le groupe ranibizumab/stabilisation, 43,2 % dans le groupe ranibizumab/activité, 50 % dans le groupe vertéporfine puis ranibizumab et 33,3 % dans le groupe vertéporfine seule.

Les événements indésirables non oculaires les plus fréquents dans les groupes ranibizumab/stabilisation et ranibizumab/activité ont été une rhinopharyngite (11,3 % et 10,2 %) et une céphalée (7,5 % et 9,3 %) et dans une proportion moindre, une hypertension artérielle (2,8 % et 4,2 %), des infections des voies aériennes supérieures (2,8 % et 3,4 %). Une hypertension a également été observée chez 7,9 % des patients traités par vertéporfine puis ranibizumab mais chez aucun des patients traités par vertéporfine seule. Chez ces derniers, les événements indésirables non oculaires les plus fréquents ont été une rhinopharyngite (2/15), une douleur des extrémités (1/15), des caries dentaires (1/15) et des acouphènes (1/15).

8.2.2 Plan de gestion des risques

Le Plan de gestion des risques prévoit la surveillance spécifique des risques suivants :

- Risques importants « identifiés » :
 - réactions d'hypersensibilité
 - déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien
 - endophtalmie
 - décollement de la rétine
 - déchirure de la rétine
 - cataracte
 - inflammation intraoculaire
 - élévation de la pression intraoculaire
 - hémorragie vitréenne
 - glaucome

- Risques importants « potentiels » :
 - hypertension
 - hémorragie non oculaire
 - protéinurie
 - infarctus du myocarde
 - événements thromboemboliques artériels non myocardiques
 - événements thromboemboliques veineux
 - détérioration du débit sanguin rétinien (y compris occlusion de l'artère centrale de la rétine).

8.2.3 Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence (septembre 2012), le RCP a été modifié le 17 janvier 2013 au niveau des rubriques « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » et mis à jour par la décision du 4 juillet 2013 relative à l'extension d'indication dans la myopie forte pour préciser les risques d'effets systémiques liés à une utilisation intravitréenne des anti-VEGF (harmonisation du RCP des anti-VEGF intravitréens) :

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi⁵

[...]

~~« Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire »~~ **Effets systémiques suite à une utilisation intravitréenne**

Des événements systémiques dont des hémorragies non-oculaires et des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF.

Les données concernant la sécurité du traitement chez les patients atteints d'OMD, chez les patients atteints d'œdème maculaire dû à l'OVR et chez les patients atteints de NVC secondaire à une myopie forte et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire sont limitées. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients ~~en raison d'un risque potentiels d'événements thromboemboliques artériels après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) (voir rubrique 4.8).~~ »

Effets indésirables

[...]

« Effets indésirables liés à la classe »

Au cours des études de phase III dans la DMLA néovasculaire, la fréquence globale des hémorragies non-oculaires, un effet indésirable potentiellement lié à l'inhibition systémique du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) était légèrement augmentée chez les

⁵ Texte barré : texte supprimé par rapport à l'ancienne version

Texte gras : texte ajouté par rapport à l'ancienne version

patients traités par ranibizumab. Cependant, il n'existait aucune homogénéité parmi les différentes hémorragies. Il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne des inhibiteurs du VEGF, **incluant accident cérébrovasculaire et infarctus du myocarde**. Un taux d'incidence faible d'événements thromboemboliques artériels a été observé dans les essais cliniques menés avec Lucentis chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, d'OVR ou de MF et aucune différence majeure n'a été constatée entre les groupes traités par le ranibizumab comparativement aux groupes contrôles. »

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du ranibizumab dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte ont été évaluées dans une étude randomisée en double aveugle, double placebo, ayant comparé pendant 12 mois deux schémas d'administration du ranibizumab à la photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine (VISUDYNE) comme agent photosensibilisant

Les deux schémas d'administration du ranibizumab (0,5 mg) étaient fonction des critères de retraitement basés soit sur la stabilisation de l'acuité visuelle, (ranibizumab/stabilisation) soit sur les signes d'activité de la maladie (ranibizumab/activité) :

- ranibizumab/stabilisation : la stabilisation était définie comme l'absence de modification de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport aux deux visites mensuelles précédentes.

Les patients recevaient 2 injections successives à 1 mois d'intervalle puis :

- arrêt de l'administration lorsque les critères de stabilisation de la MAVC étaient remplis au plus tôt au mois 2
- en cas de perte de MAVC, injections mensuelles jusqu'à stabilisation à 3 évaluations mensuelles consécutives.

- ranibizumab/activité : l'activité de la maladie était définie par la présence d'un trouble de la vision attribuable à la présence de liquide intra ou sous-rétinien ou à une fuite active secondaire à la myopie forte pathologique (examen à l'OCT et/ou angiographie à la fluorescéine).

Les patients recevaient 1 injection puis à partir du mois 1, les injections n'étaient reprises que si le critère d'activité était rempli. Les injections étaient alors poursuivies jusqu'à disparition du critère d'activité.

Le groupe « photothérapie dynamique » utilisait la vertéporfine (VISUDYNE) comme agent photosensibilisant (une séance) puis à partir de 3 mois, selon l'activité de la maladie, une nouvelle séance de thérapie photodynamique ou ranibizumab (0,5 mg) ou les deux.

Seuls 15 patients ont été traités uniquement par vertéporfine jusqu'à 12 mois.

Les 277 patients randomisés (2:2:1), dont 106 dans le groupe ranibizumab/stabilisation, 116 dans le groupe ranibizumab/activité et 55 dans le groupe vertéporfine, avaient 55 ans en moyenne. et des néovascularisations choroïdiennes majoritairement rétrofovéolaires (68,6 %). Le nombre d'injections au cours des 12 mois, a été de 4,6, 3,5 et 3,2 respectivement dans les groupes ranibizumab/stabilisation, ranibizumab/activité et vertéporfine puis ranibizumab.

Après 3 mois :

- La variation moyenne de la MAVC mesurée mensuellement (échelle ETDRS) du mois 1 au mois 3 (critère principal de jugement) a été plus importante dans les groupes ranibizumab/stabilisation (+10,5 lettres) et ranibizumab/activité (+10,6 lettres) que dans le groupe vertéporfine (+2,2 lettres, $p < 0,00001$). Ces différences sont cliniquement pertinentes ($\geq + 5$ lettres).
- La proportion de patients ayant un gain de MAVC ≥ 15 lettres ou atteignant ≥ 84 lettres (ETDRS) a été plus importante dans les groupes ranibizumab/stabilisation (38,1%) et ranibizumab/activité (43,1 %) que dans le groupe vertéporfine (14,5 %), soit une différence de

23,5 % en faveur du groupe ranibizumab/stabilisation ($p = 0,0020$) et de 28,6 % en faveur du groupe ranibizumab/activité ($p = 0,0002$).

Après 6 mois, la variation moyenne de la MAVC mesurée mensuellement (échelle ETDRS) du mois 1 au mois 6 a été non-inférieure entre les groupes ranibizumab/stabilisation (+11,9 lettres) et ranibizumab/activité (+11,7 lettres). En effet la différence était de -0,1 lettre ($IC_{95\%} = [-2,2 ; 2,0]$), soit une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure au seuil de non-infériorité prédéfini de +5 lettres.

A 12 mois, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes ranibizumab/stabilisation et ranibizumab/activité sur la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale (+13,8 lettres versus +14,4 lettres soit une différence de 0,6 lettre). La variation moyenne de la MAVC a été de +9,3 lettres chez les patients du groupe vertéporfine (qui pouvait recevoir du ranibizumab après le 3^{ème} mois). Du fait d'un traitement possible par ranibizumab à partir du 3^{ème} mois, le groupe vertéporfine n'a pas été comparé à 12 mois avec les groupes ranibizumab/stabilisation et ranibizumab/activité, toutefois, ces résultats suggèrent que le retard de mise sous traitement par ranibizumab ne permet pas d'atteindre le même niveau d'efficacité que chez les patients traités d'emblée par ranibizumab.

Après 12 mois, le profil de tolérance du ranibizumab chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte a été conforme à celui établi dans les autres indications. Le pourcentage d'événements indésirables oculaires a été de 43,4 % 37,3 % respectivement dans les groupes ranibizumab/stabilisation et ranibizumab/activité. Il s'agissait principalement d'hémorragie conjonctivale (11,3 % et 10,2 %), de kératite ponctuée (7,5 % et 2,5 %), de corps flottants vitréens (4,7 % et 0,8 %), de sécheresse oculaire (3,8 % et 1,7 %), de douleur oculaire (3,8 % et 3,4 %), d'augmentation de la PIO (2,8 % et 5,9 %). Des événements systémiques dont des hémorragies non-oculaires et des événements thromboemboliques artériels (non myocardiques) ont été rapportés après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF, ce qui impose la prudence chez ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire.

Aucune conclusion en termes de tolérance ne peut être faite comparativement à la vertéporfine dans la mesure où seuls 15 patients ont été traités uniquement par vertéporfine jusqu'à 12 mois.

08.4 Programme d'études

L'EMA a recommandé la réalisation d'une étude observationnelle incluant 300 patients afin d'étudier l'efficacité et la tolérance du ranibizumab à long terme (3 ans) dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte, l'évolution de la maladie après l'arrêt du traitement, l'efficacité en cas d'antécédents de traitement par vertéporfine et d'association au laser ou à la vertéporfine.

Des données sont attendues chez les patients ayant une atrophie péripapillaire (fin 2013).

Par ailleurs, des patients atteints de myopie forte seront inclus dans l'étude observationnelle LUMINOUS (suivi de l'efficacité et la tolérance à long chez les patients traités par ranibizumab) en cours et seront suivis pendant 2 ans (fin de l'étude : début 2017).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

LUCENTIS permettant un gain d'acuité visuelle à 12 mois, alors que VISUDYNE permet seulement le maintien de l'acuité visuelle (résultats de l'étude VIP), LUCENTIS devient le traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte.

Cependant, les données sont très limitées chez les patients ayant une localisation extrafovéolaire des NVC qui ne représentaient que 4 % de la population incluse ans l'étude RADIANCE.

Un premier traitement par VISUDYNE suivi du traitement par LUCENTIS n'est pas recommandé. En effet, des données, bien que limitées, issues de 3 études publiées (Chan et al. Br J Ophthalmol 2009, Ruiz-Moreno et al. Br J Ophthalmol 2009⁶) et de l'étude RADIANCE (38 patients dans le groupe vertéporfine ont été traités par ranibizumab après 3 mois), suggèrent que le retard de traitement par LUCENTIS, ne permet pas d'atteindre un gain visuel maximal.

Le diagnostic initial de la néovascularisation choroïdienne doit être confirmé par l'angiographie à la fluorescéine associée à la tomographie à cohérence optique (OCT) avant de traiter par ranibizumab. En effet, d'une part, elle précise la taille des éventuels néovaisseaux et d'autre part, elle permet le diagnostic différentiel avec une hémorragie par rupture de la membrane de Bruch spontanément favorable mais avec un tableau clinique très proche de celui d'une éventuelle néovascularisation.

Le suivi nécessite une mesure soignée de l'acuité visuelle, du fond d'œil, et l'OCT qui permettent de guider les indications éventuelles de retraitement (baisse d'acuité visuelle et/ou signes d'activité de la maladie). L'angiographie rétinienne peut être nécessaire notamment en cas d'apparition d'une baisse visuelle difficile à expliquer par l'OCT et/ou si l'interprétation de l'OCT est délicate du fait des particularités anatomiques de la myopie forte (distension du pôle postérieur liée à l'allongement axial excessif des yeux myopes, amincissement rétino-choroïdien scléral) et de l'infiltration liquidienne souvent peu marquée chez ces patients (seuls 34,5 % à 40,5 % des patients avaient une infiltration liquidienne à l'OCT lors du diagnostic dans l'étude RADIANCE). L'angiographie peut en effet montrer une extension des néovaisseaux ne s'accompagnant pas toujours d'une infiltration liquidienne ou d'un épaissement rétinien franc identifiable à l'OCT.

Une surveillance particulière du risque de survenue de déchirure rétinienne et de décollement de rétine est recommandée chez les myopes forts. En effet, le risque majeur de déchirure rétinienne et de décollement rétinien lié à la myopie forte s'ajoute au risque de déchirure rétinienne lié au traitement par ranibizumab. Dans l'étude RADIANCE, 3 sur 262 patients traités par ranibizumab (1,14 %) ont eu une déchirure rétinienne. La déchirure et le décollement de la rétine font partie des événements indésirables surveillés par le plan de gestion des risques.

⁶ EPAR : EMA/716504/2012 (30 mai 2013)

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Les complications néovasculaires de la myopie forte sont parmi les plus brutales d'apparition et peuvent être responsables d'un handicap important dû à la perte de la vision centrale. Ce handicap a d'autant plus de conséquences qu'il survient souvent chez des patients en âge de travailler.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Des données complémentaires sont nécessaires sur l'efficacité et la tolérance à long terme et sur l'efficacité du ranibizumab chez les patients traités précédemment par VISUDYNE ou photocoagulation au laser.

► Cette spécialité est un traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation secondaire à la myopie forte.

► Il existe une alternative thérapeutique moins efficace : la photothérapie dynamique avec VISUDYNE.

► Intérêt de santé publique :

La myopie forte, qui affecterait 2 à 4% des adultes⁷, peut se compliquer dans 5 % des cas d'une néovascularisation choroïdienne entraînant une baisse progressive et irréversible de l'acuité visuelle jusqu'à la cécité. Le fardeau représenté par cette pathologie rare mais grave (myopie forte compliquée par une néovascularisation choroïdienne entraînant une baisse de la vision) peut donc être considéré comme faible.

La réduction de la fréquence des troubles de la vision, chez l'enfant et l'adulte, fait partie des objectifs de la Loi du 9 août 2004 et constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles à court et moyen termes, l'impact de LUCENTIS sur la réduction de la morbidité (acuité visuelle) est faible, d'autant plus qu'un impact négatif ne peut être écarté au vu des données de tolérance (notamment les déchirures rétiniennes). L'impact potentiel attendu sur la qualité de vie des patients traités, du fait d'une amélioration de leur acuité visuelle, n'est pas démontré. Il n'est pas attendu d'impact de LUCENTIS sur l'organisation des soins.

La transposabilité des données à la pratique courante n'est pas garantie du fait notamment des critères de sélection des patients dans l'essai, en particulier sans traitement antérieur par anti-VEGF et/ou vertéporfine, de l'incertitude sur le nombre optimal d'injections intravitréennes et des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme.

LUCENTIS apporte ainsi une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, il est attendu d'intérêt de santé publique faible de LUCENTIS dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/mL, solution injectable, est important dans « le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte ».

⁷ Affortit-Demoge A, Metge-Galatoire F, Metge P. Myopie Forte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie, 21-244-A-20, 2011.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication au « traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

LUCENTIS 10 mg/mL, solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à VISUDYNE dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte.

010.3 Population cible

La population cible de LUCENTIS est définie par les patients ayant une baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte.

La myopie forte affecterait 2 à 4 % des adultes⁸, soit dans la population française (données INSEE 2013), 590.000 à 1.180.000 patients âgés de 49 à 75 ans (tranche d'âge correspondant le plus à la pathologie traitée).

La myopie forte peut se compliquer dans 5 % des cas, avec une incidence annuelle de 1 %⁹, d'une NVC entraînant une baisse progressive et irréversible de l'acuité visuelle soit 30.000 à 60.000 myopes forts ayant une NVC, dont 5.900 à 11.800 cas incidents chaque année.

Avec un taux de bilatéralisation de 15 %, le nombre d'yeux atteints de NVC secondaire à la myopie forte peut être estimé de 6.800 à 13 600 yeux par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

► Demandes de données

La Commission souhaite que des données concernant :

- l'efficacité et la tolérance à long terme (déchirure rétinienne en particulier)
- l'efficacité en cas d'antécédents de traitement par VISUDYNE (des études suggèrent que l'effet du ranibizumab est plus important chez les patients qui n'ont pas été traités précédemment par vertéporfine) et photocoagulation par laser (limitation de l'efficacité en raison de l'extension d'un tissu cicatriciel),

soient collectées.

⁸ Affortit-Demoge A, Metge-Galatoire F, Metge P. Myopie Forte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie, 21-244-A-20, 2011.

⁹ Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, Yasuzumi K, Shimada N, Kojima A, Tokoro T, Mochizuki M. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. Br J Ophthalmol. 2003 May;87(5):570-3.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 novembre 2012

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable

Flacon de 0,23 ml (CIP : 34009 378 101 5 9)

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

| | |
|----------------------------|--|
| DCI | ranibizumab |
| Code ATC (année) | S01LA04 (agent anti-néovascularisation oculaire) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire selon l'article R.163-12 du CSS dans l'indication : « Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) » |
| Liste(s) concernée(s) | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication(s) concernée(s) | <ul style="list-style-type: none"> – « Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) » – « Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) » – « Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) » |

| | |
|--|---|
| <p>SMR</p> | <p><u>DMLA</u> :</p> <p>Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste <u>important</u> dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec une néovascularisation choroïdienne <u>rétrofovéolaire</u>.</p> <p><u>OMD</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste <u>important</u> chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffus ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisé. ▪ Il reste <u>insuffisant</u> dans les autres cas. <p><u>OBVR et OVCR</u> :</p> <p>Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste <u>important</u> dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR.</p> |
| <p>ASMR</p> | <p><u>DMLA</u> :</p> <p>Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) de LUCENTIS 10 mg/ml est maintenue dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.</p> <p><u>OMD</u> :</p> <p>Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) de LUCENTIS 10 mg/ml est maintenue dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.</p> <p><u>OBVR et OVCR</u> :</p> <p>Compte tenue de l'absence de nouvelle données, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) de LUCENTIS 10 mg/ml par rapport à OZURDEX est maintenue dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.</p> |
| <p>Place dans la stratégie thérapeutique</p> | <p>LUCENTIS est un traitement de première intention dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne <u>rétrofovéolaire</u> ; - la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée ; - la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM | Décision européenne du 22 janvier 2007 Modification de l'AMM : <ul style="list-style-type: none">- 19 décembre 2007 (modification du conditionnement)- 6 janvier 2011 (extension d'indication à l'œdème maculaire diabétique)- 27 mai 2011 (extension à l'œdème maculaire dû à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie |

| | |
|----------------|--|
| Classement ATC | (2011) S organe sensoriel S01 médicaments ophtalmologiques S01L médicaments pour les troubles oculaires vasculaires S01LA agents anti-néovascularisation oculaire S01LA04 ranibizumab |
|----------------|--|

02 CONTEXTE

Le laboratoire demande le renouvellement de l'inscription de LUCENTIS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux [spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 30/06/2007 par arrêté du 19/06/2007 (JO du 30/06/2007)].

Par ailleurs, le laboratoire demande que l'ASMR de LUCENTIS dans l'indication de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD soit revalorisée de mineure (ASMR IV chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée ; avis de la Commission du 20 juin 2011) à modérée (ASMR IIII).

Lors de la première inscription, la Commission de la transparence avait considéré que LUCENTIS apportait une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR II) dans la prise en charge de la DMLA exsudative, uniquement dans les formes rétrofovéolaires.

La Commission de la transparence a examiné le 18 janvier 2012, la demande d'inscription de LUCENTIS sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication au « Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) ». Dans cette indication, la Commission a estimé que le SMR de LUCENTIS était important et que cette spécialité apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à OZURDEX. Aucune donnée nouvelle n'a été fournie depuis cet avis.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« LUCENTIS est indiqué chez l'adulte dans :

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
- le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)
- le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).»

04 POSOLOGIE

« Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

LUCENTIS doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

Traitement de la DMLA néovasculaire

Dans la DMLA néovasculaire, la dose recommandée de LUCENTIS est de 0,5 mg, administrée une fois par mois en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.

Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le ranibizumab.

Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.

En cas de nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à la DMLA néovasculaire constatée lors d'un contrôle, le traitement doit être réinstauré. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives (ceci impliquant un minimum de deux injections). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.

Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique ou à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVR)

En cas de baisse visuelle due à un OMD ou à un œdème maculaire secondaire à une OVR, la dose recommandée de LUCENTIS est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.

Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le ranibizumab. Si aucune amélioration de l'acuité visuelle n'est constatée à l'issue d'une première série de trois injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée.

Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.

En cas de nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à l'OMD ou à un œdème maculaire secondaire à une OVR constatée lors d'un contrôle, le traitement doit être réinstauré. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives (ceci impliquant un minimum de deux injections). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.

LUCENTIS et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR

Des données concernant l'administration concomitante de LUCENTIS et d'une photo coagulation au laser sont disponibles (voir rubrique 5.1 du RCP). Si les deux traitements sont réalisés le même jour, LUCENTIS doit être administré au moins 30 minutes après la photo coagulation au laser. LUCENTIS peut être administré aux patients ayant été traités précédemment par photo coagulation au laser.

Groupes de patients particuliers

Insuffisance hépatique : LUCENTIS n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Insuffisance rénale : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique : LUCENTIS ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en raison du manque de données concernant la sécurité et l'efficacité dans ces sous-groupes de patients.

Patients âgés : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience est limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD.

Origine ethnique : L'expérience avec ce traitement est limitée chez les personnes autres que celles d'origine Caucasiennne. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Voir tableau 1.

05.2 Autres technologies de santé

Dans l'OMD les autres traitements non médicamenteux sont la photocoagulation par laser et la vitrectomie.

La photocoagulation au laser en grille peut être utilisée dans le traitement des OBVR.

► Conclusion

Aucun des comparateurs ne possède l'ensemble des indications de LUCENTIS. LUCENTIS est le seul médicament ayant l'AMM dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD.

Tableau 1 : Médicaments comparateurs

| DCI | Classe pharmacothérapeutique identique | Nom (Laboratoire) | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR | Prise en charge |
|---------------|--|----------------------------|--|---|----------------------------|--|------------------------------|
| pegaptamib | oui | MACUGEN (Pfizer) | Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) | 29/11/2006 | Important | (ASMR V) par rapport à VISUDYNE dans les indications communes aux deux spécialités. (ASMR III) dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative rétrofovolaire ne relevant pas des indications de VISUDYNE, notamment dans les formes avec néovascularisation choroïdienne à peine visible. | Oui Oui |
| aflibercept | oui | EYLEA (Bayer Santé) | Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) | En cours d'évaluation par Commission de la transparence | - | - | - |
| vertéporfine | Non L01XD02 | VISUDYNE (Novartis S.A.S.) | - Traitement des patients adultes atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovolaire à prédominance visible. - Traitement des patients adultes présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovolaire due à la myopie forte. | 03/10/2012 (réinscription) | Important Important | Pas de modification de l'ASMR : L'amélioration du service médical rendu est majeure (niveau I). (avis du 11/10/200) Pas de modification de l'ASMR : L'amélioration du service médical rendu est majeure (niveau I). (avis du 20/11/2002) | Oui Oui |
| dexaméthasone | Non S01BA01 | OZURDEX (Allergan) | - Traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR). - Traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse. | 17/11/2010 03/10/2012 | Important Important | ASMR IV dans la prise en charge du traitement de l'œdème maculaire faisant suite à OBVR ou une OCVR. ASMR III dans la prise en charge des patients adultes atteints d'une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse. | Oui En cours d'examen |

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|-----------------------|--|
| Date de l'avis | 28 mars 2007 (inscription) |
| Indication | « Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) » |
| SMR | <p>La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité en France chez les patients de plus de 50 ans. Parmi les formes sévères de la DMLA, les formes exsudatives ou néo-vasculaires sont responsables du plus grand nombre de baisses sévères d'acuité visuelle.</p> <p>Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la maladie.</p> <p><u>Intérêt de santé publique :</u></p> <p>Le fardeau de santé publique représenté par la DMLA exsudative de type rétro-fovéolaire est modéré.</p> <p>L'amélioration de la prise en charge de la DMLA constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO¹).</p> <p>Au vu des données disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes, un impact modéré est attendu de la spécialité LUCENTIS sur la morbidité liée à la DMLA (en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement).</p> <p>Toutefois la transposabilité des résultats des essais à la pratique n'est pas assurée en raison :</p> <ul style="list-style-type: none">- des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme,- de l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes et des interrogations sur les critères du retraitement,- des doutes sur la maîtrise et le strict respect de la procédure d'injection qui sont indispensables afin de limiter la survenue d'événements indésirables locaux graves, <p>La spécialité LUCENTIS devrait, malgré tout, être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.</p> <p>En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS. Cet intérêt est modéré.</p> <p>L'efficacité et la tolérance de LUCENTIS ont été étudiées dans des études ayant inclus uniquement des patients atteints de DMLA avec néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire. Chez ces patients, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est considéré comme important.</p> <p>Le ranibizumab est un traitement de première intention.</p> <p>Il existe des alternatives thérapeutiques (MACUGEN, VISUDYNE).</p> <p>Le service médical rendu par LUCENTIS est important dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire.</p> <p>En l'absence de données d'efficacité et de tolérance de LUCENTIS dans la DMLA exsudative extrafovéolaire, la commission ne peut se prononcer sur le service médical rendu par LUCENTIS dans ce type d'atteinte.</p> |

¹ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

| | |
|-------------------------|---|
| ASMR | LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans la prise en charge des patients atteints de DMLA avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire . |
| Etudes demandées | <p>La commission de la Transparence souhaite disposer de données sur le suivi des patients atteints de DMLA traités par LUCENTIS en France. L'objectif est de documenter, en situation réelle de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, traitements antérieurs, traitements associés...), - les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier le schéma posologique (posologie et fréquence des injections) et les modalités de suivi de l'acuité, - l'impact de ce traitement sur l'évolution de l'acuité visuelle à moyen et long termes et sur la qualité de vie et le handicap évité de ces patients. - l'impact de la tolérance sur le maintien du traitement, - les facteurs prédictifs de réponse au traitement. <p>Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. La durée de l'étude, déterminée par le comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission.</p> |

| | |
|-----------------------|---|
| Date de l'avis | 22 juin 2011 (extension d'indication) |
| Indication | « Traitement chez l'adulte de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique » |
| SMR | <p>L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.</p> <p>Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.</p> <p><u>Intérêt de santé publique :</u></p> <p>La rétinopathie diabétique constitue une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés^{2,3}. L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5% des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire⁴. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.</p> <p>Le fardeau de l'œdème maculaire tient à la baisse d'acuité visuelle et aux incapacités et à la dégradation de la qualité de vie qu'elle engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le fardeau de santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré.</p> <p>La réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète,</p> |

² Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia 2002;45(12):1617-34.

³ Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350(1):48-58.

⁴ Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French Population. Diabetes Metab 2009; 35 (6): 431-8.

l'amélioration du dépistage et du traitement des affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 55 et 66 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique 2007-2011).

Au vu des données disponibles, un impact faible est attendu de la spécialité LUCENTIS par rapport à la photocoagulation au laser sur la morbidité liée à l'OMD (en termes d'amélioration de l'acuité visuelle essentiellement) et sur la qualité de vie des patients traités. Cet impact est toutefois jugé modéré dans la sous-population de patients ne pouvant bénéficier d'un traitement par laser.

Cependant, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète ;
- de l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes, de la nécessité de réinjections fréquentes et des interrogations sur les critères du retraitement ;
- de l'insuffisance de données chez le patient diabétique mal contrôlé.

Par ailleurs, il est attendu un impact sur l'organisation des soins en raison d'un suivi en consultation très régulier des patients conditionné par leur mobilité.

La spécialité LUCENTIS devrait, malgré tout, être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS dans cette indication. Cet intérêt est **faible**.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Des données complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité à long terme du ranibizumab en monothérapie.

La photocoagulation au laser est le traitement de référence de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. En l'absence, de données à long terme et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, LUCENTIS est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

Il existe une alternative thérapeutique : la photocoagulation au laser dans les formes focales.

Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, est **important** chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Il est **insuffisant** dans les autres cas.

ASMR

Dans la mesure où l'on ne dispose pas de données sur le maintien à long terme de l'efficacité de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, en monothérapie sur l'acuité visuelle, il est considéré que cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Etudes demandées

Considérant :

- l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes et la nécessité de réinjections fréquentes associées à un suivi en consultation très régulier des patients
- l'insuffisance de données d'efficacité à long terme tant sur le maintien de l'amélioration de l'acuité visuelle (dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète) que sur la qualité de vie et le handicap évité ;
- l'insuffisance de données chez le patient diabétique mal contrôlé (HB1Ac, Pression artérielle).
- l'incertitude sur la place du traitement par rapport au laser,

la Commission de la transparence demande au laboratoire de fournir des données complémentaires permettant d'évaluer **la place de LUCENTIS** par rapport aux

alternatives disponibles (laser, corticoïdes, autres...) dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique en France **ainsi que l'impact de LUCENTIS** sur l'évolution de l'acuité visuelle (à moyen et long termes), sur la qualité de vie et le handicap évité des patients traités. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement devront être analysés.

Des données devront notamment être présentées sur :

- les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, notamment type et ancienneté de diabète) et de suivi (contrôle de l'HB1Ac, contrôle pression artérielle, traitements antérieurs, traitements associés) ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les fréquences d'injections et les modalités de suivi de l'acuité visuelle ;
- l'observance du traitement et les motifs de maintien et d'arrêt (tolérance, inefficacité, autres ...) ;

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient apporter des données permettant de répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La durée de l'étude, déterminée par le comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission.

| | |
|-----------------------|---|
| Date de l'avis | 18 janvier 2012 (extension d'indication) |
| Indication | « Traitement chez l'adulte de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) » |
| SMR | <p>L'occlusion veineuse rétinienne est une affection oculaire atteignant la rétine et, en son centre, la macula responsable de la vision des détails. Elle entraîne un retard circulatoire, des infiltrations et un œdème de la macula responsable d'une baisse de l'acuité visuelle.</p> <p>Le pronostic fonctionnel dépend de la forme clinique de l'occlusion veineuse rétinienne : on en distingue deux formes principales, une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.</p> <p>Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.</p> <p><u>Intérêt de santé publique :</u></p> <p>Le fardeau de santé publique représenté par les occlusions veineuses rétiniennes est faible.</p> <p>La réduction de la déficience visuelle constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO).</p> <p>Au vu des données disponibles, à court terme, un impact modéré de la spécialité LUCENTIS est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement.</p> <p>En l'absence de donnée disponible, l'impact de LUCENTIS sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est pas quantifiable.</p> <p>La transposabilité des résultats des essais à la pratique est discutable, du fait notamment d'incertitudes les modalités de prise en charge (en particulier sur la réalisation recommandée d'une angiographie avant traitement), sur le nombre d'injections optimal et sur les critères de retraitement.</p> <p>Cependant, la spécialité LUCENTIS pourrait toutefois être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.</p> <p>En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS dans cette indication. Cet intérêt est faible.</p> <p>Le rapport efficacité/effets indésirables est important.</p> <p>Cette spécialité est un traitement de première intention.</p> <p>Il existe une alternative thérapeutique médicamenteuse (OZURDEX).</p> <p>Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable est important.</p> |

| | |
|-------------------------|--|
| ASMR | LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à OZURDEX dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine. |
| Études demandées | <p>La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires [...] à moyen et long termes, en vue de la réévaluation de LUCENTIS, sur les principaux points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans LUCENTIS ; – les modalités de la prise en charge de ces patients (examens réalisés lors du bilan et au cours du suivi, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement) ; – les effets indésirables des patients traités par LUCENTIS avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ; – l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients. <p>La durée de suivi des patients devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission de la transparence.</p> <p>Des données devront être disponibles au moment de la réévaluation de LUCENTIS.</p> <p>Si les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p> |

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité.

7.1.1 Dégénérescence maculaire liée à l'âge

► Rappel des données précédemment analysées (avis de la Commission de la transparence du 28 mars 2007)

L'efficacité et la tolérance du ranibizumab ont été étudiées dans 3 études de phases III, randomisées, en double-aveugle, comparatives versus des injections intravitréennes simulées ou la photothérapie dynamique par vertéporfine (étude de non-infériorité).

Dans les 3 études, le ranibizumab a été administré à la dose de 0,3 mg ou de 0,5 mg (la dose retenue par l'AMM est de 0,5 mg). Deux études ont été réalisées selon un schéma posologique d'une injection intravitréenne mensuelle pendant 24 mois (études ANCHOR, dont les résultats sont disponibles à 12 mois, et MARINA). La 3^{ème} étude (étude PIER) a été réalisée selon un schéma d'une injection mensuelle pendant 3 mois puis trimestrielle pendant 21 mois (durée totale de l'étude : 24 mois ; résultats disponibles à 12 mois) chez des patients atteints de DMLA avec NVC avec ou sans NVC visible.

Dans l'étude MARINA (n = 716), le ranibizumab a été comparé à des injections simulées chez des patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaire occulte pure ou occulte avec NVC visible minoritaire.

Dans l'étude ANCHOR (n = 423) le ranibizumab a été comparé à la PDT avec vertéporfine (tous les 3 mois si nécessaire pendant 21 mois) chez des patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible.

Dans l'étude PIER (n = 184), le ranibizumab a été comparé à des injections simulées. Tous les types de NVC étaient représentés parmi les patients inclus (occulte pure, à prédominance visible et visible minoritaire).

Le schéma posologique retenu par l'AMM est intermédiaire entre les deux schémas posologiques utilisés dans les études : 3 injections d'emblée à 1 mois d'intervalle puis phase d'entretien avec retraitement possible en cas de perte visuelle équivalente à 5 lettres sur l'échelle ETDRS.

Il ressort de l'ensemble de ces études, ayant inclus des patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaire occulte ou visible minoritaire (étude MARINA) ou visible majoritaire (étude ANCHOR) ou les 3 types de lésions (étude PIER), que la quantité d'effet observée sous ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg) peut être considérée comme importante au regard de celle observée chez les patients sous injections simulées ou chez ceux traités par PDT avec vertéporfine. En effet, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle (ETDRS) a été de 90 à 96% dans les groupes ranibizumab et les différences observées versus injections simulées ou vertéporfine ont été de l'ordre de 30 à 40 %.

Le ranibizumab a permis non seulement de ralentir de façon importante la baisse d'acuité visuelle mais aussi d'améliorer l'acuité visuelle chez un pourcentage important de patients (35 à 40% vs 5,6% avec la vertéporfine dans l'étude ANCHOR et 4,6% avec les injections simulées dans l'étude MARINA). On peut regretter néanmoins l'absence de bras placebo dans l'étude de non-infériorité versus vertéporfine, ce qui ne permet pas de s'assurer de la validité interne de l'étude. Il est à noter que ce pourcentage important de patients avec un gain d'au moins 15 lettres sur l'échelle ETDRS n'a pas été retrouvé dans l'étude PIER dans laquelle le ranibizumab était injecté tous les 3 mois après la phase d'induction (11,7 % et 13,1 % sous ranibizumab 0,3 mg et 0,5 mg, sans différence significative versus les injections simulées).

► Nouvelles données

Les données retenues dans cette évaluation sont :

- résultats à 2 ans des études initiales (schéma d'administration mensuel) :
 - étude PIER^{5,6} : ranibizumab 0,3 et 0,5 mg versus injections simulées
 - étude ANCHOR^{7,8} : ranibizumab 0,3 et 0,5 mg versus PDT par vertéporfine
- études ayant comparé le schéma mensuel à d'autres schémas d'administration :
 - étude de non-infériorité EXCITE⁹, ayant comparé le schéma mensuel au schéma trimestriel (24 mois)
 - étude SAILOR¹⁰ (12 mois) ayant comparé deux doses de ranibizumab, 0,3 et 0,5 mg, selon un schéma PRN après 3 injections mensuelles consécutives
- études versus un autre anti-VEGF : le bévaccizumab
 - étude de non-infériorité CATT¹¹ ayant comparé le bévaccizumab au ranibizumab 0,5 mg, selon le schéma mensuel ou PRN après une 1^{ère} injection (24 mois)
 - étude de non-infériorité IVAN¹² ayant comparé le bévaccizumab au ranibizumab 0,5 mg, selon le schéma mensuel ou PRN après 3 injections mensuelles consécutives (24 mois, résultats à 12 mois)
- étude ayant évalué le ranibizumab en association à la photothérapie dynamique (PTD) par vertéporfine
 - étude DENALI¹³ : ranibizumab 0,5 mg + vertéporfine versus ranibizumab 0,5 mg
- études de suivi à long terme : dans ces phases d'extension, l'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire, tous les patients ont été traités par ranibizumab 0,5 mg selon un schéma PRN.
 - étude HORIZON¹⁴ : étude d'extension de 24 mois des études pivots MARINA et ANCHOR et de l'étude FOCUS
 - étude SECURE¹⁵ : étude d'extension à la demande de l'EMA des études EXCITE et SUSTAIN

N'ont pas été retenues les études :

- HARBOR¹⁶ : étude de non-infériorité ayant comparé le schéma mensuel au schéma PRN¹⁷ après 3 injections mensuelles consécutives (24 mois) publié uniquement sous forme de résumé

⁵ Regillo CD, Brown DM, Abraham P et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 239-48.

⁶ Abraham P, Yue H and 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.

⁷ Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-44.

⁸ Brown DM, Michels M, Kaiser PK 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.

⁹ Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guyme R et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011; 118: 831-39.

¹⁰ Boyer DS, Heier JS, Brown DM et al. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116: 1731-39.

¹¹ The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-1908.

¹² Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular Age-related macular Degeneration : one year findings from the IVAN randomized trial. *Opthalmology* 2012;119(7):1399-411

¹³ Données Novartis (rapport d'étude clinique) non publiées

¹⁴ Singer M, Wong P, Wang P-W and Scott L. HORIZON extension trial of ranibizumab (LUCENTIS®) for neovascular age-related macular degeneration (AMD): two-year safety and efficacy results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: E-abstract 3093.

¹⁵ Données Novartis non publiées

¹⁶ Busbee BG, Yee W, Li Z et al. Efficacy and safety of 2 mg or 0.5 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular AMD: HARBOR study. *AAO* 2011, PA031.

¹⁷ *Pro Re Nata* : schéma d'administration « à la demande »

- SUSTAIN : étude non comparative d'une durée de 12 mois dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance. Cette étude de tolérance est présentée dans le chapitre consacré à la tolérance.
- EXTEND-II et EXTEND-III : études non comparatives ayant évalué pendant 12 mois l'efficacité du ranibizumab 0,5 mg en injections mensuelles dans des populations particulières (patients chinois pour EXTEND-II et patients sud-coréens et taiwanais pour EXTEND-III) dont la transposabilité des résultats à la population française est difficile.

❑ Résultats à 2 ans des études initiales PIER et ANCHOR (schéma mensuel)

| | PIER : résultats à 2 ans (Abraham, 2010) |
|---|--|
| Objectif principal de l'étude | Comparer le ranibizumab 0,3 et 0,5 mg en injections intravitréennes mensuelles pendant 3 mois puis trimestrielles pendant 21 mois à des injections simulées chez des patients avec NVC rétrofovéolaire secondaire à une DMLA, avec ou sans NVC visible. |
| Méthode | Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle, versus placebo (injection simulée), d'une durée de 24 mois |
| Critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ âge ≥ 50 ans, ▪ dans l'œil étudié, NVC rétrofovéolaire, primaire évolutive ou récurrente, secondaire à une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) avec ou sans NVC visible, ▪ surface totale des NVC (incluant les éléments visibles et occultes) englobée dans la lésion ≥ 50% de la surface totale de la lésion, ▪ surface totale de la lésion ≤ 12 diamètres papillaires, ▪ meilleure acuité visuelle corrigée dans l'œil étudié comprise entre 20/40 et 20/320 (Snellen équivalent) selon l'échelle ETDRS. |
| Groupes de traitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ranibizumab 0,3 mg (n=60) ▪ Ranibizumab 0,5 mg (n=61) ▪ Injections simulées (n=63) <p>Note : la dose de 0,3 mg n'est pas conforme à l'AMM.</p> |
| Déroulement de l'étude | <p>Durée de l'étude : 24 mois. Injections intravitréennes de ranibizumab ou injections simulées <u>mensuelles</u> pendant 3 mois <u>puis trimestrielles</u> pendant 21 mois.</p> <p>Amendements au protocole : Après revue des données à 12 mois des études pivots MARINA et ANCHOR, les patients du groupe injections simulés ont été traités par injection trimestrielles de ranibizumab 0,5 mg puis un autre amendement a permis à tous les patients de recevoir le ranibizumab 0,5 mg mensuellement. Le double-aveugle a été maintenu.</p> |
| Critère de jugement principal | A 12 mois : Variation moyenne de la MAVC évaluée par l'échelle ETDRS à une distance initiale de 4 mètres par rapport à la valeur initiale. |
| Parmi les critères de jugement secondaires | <p>A 12 mois : pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres par rapport à la valeur initiale.</p> <p>A 24 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale - pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres - pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres, par rapport à la valeur initiale. |

Résultats :

Un total de 184 patients a été inclus. Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été de 73 % dans le groupe placebo, 88,3 % et 88,5 % dans les groupes ranibizumab 0,3 et 0,5 mg. Avant traitement, environ 40% des patients de l'étude avaient des NVC occultes pures, 40% des NVC à minorité visible et 20% des NVC à prédominance visible.

- Rappel des résultats à 12 mois :

A 12 mois, la perte en nombre de lettres de mesure d'acuité visuelle a été significativement plus faible avec le ranibizumab 0,5 mg (-0,2 lettre) qu'avec les injections simulées (-16,3 lettres). La courbe d'évolution de la variation moyenne de l'acuité visuelle par rapport à l'acuité visuelle initiale des patients traités par ranibizumab montre, qu'après une augmentation initiale de l'acuité visuelle (après les 3 mois avec administration mensuelle), cette dernière est revenue après 12 mois à sa valeur initiale. Cependant, parmi ces patients, 90% ont conservé leur acuité visuelle au 12^{ème} mois.

Le pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres a été significativement plus important avec le ranibizumab 0,5 mg (90,2%) qu'avec les injections simulées (49,2%).

Le pourcentage de patients avec un gain ≥ 15 lettres a été de 13,1% avec le ranibizumab 0,5 mg, sans différence significative versus les injections simulées (9,5%).

- Résultats à 24 mois :

Après 12 mois, les patients des trois groupes sont passés progressivement à un schéma de traitement mensuel par ranibizumab 0,5 mg.

A 24 mois, la MAVC moyenne a diminué de 21,4 lettres dans le groupe (initialement) injections simulées alors qu'elle est restée stable dans le groupe (initialement) ranibizumab 0,5 mg (-2,3 lettres, p < 0,0001 vs injections simulées).

Le pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettre a été de 82 % avec le ranibizumab 0,5 mg et de 41,3 % avec les injections simulées (puis ranibizumab 0,5 mg) (p < 0,0002).

Aucune différence n'a été observée sur le pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres : 8,2 % avec le ranibizumab versus 4,8 % avec les injections simulées.

| Etude ANCHOR : résultats à 2 ans (Brown, 2009) | |
|---|--|
| Objectif principal de l'étude | Montrer la <u>non-infériorité</u> du ranibizumab 0,3 ou 0,5 mg en IVT mensuelles par rapport à la PTD par vertéporfine (tous les 3 mois si nécessaire pendant 21 mois) chez des patients ayant une DMLA avec <u>NVC rétrofovolaire à prédominance visible</u> et naïfs de tout traitement par PTD ou anti-angiogénique. |
| Méthode | Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle, double-placebo, d'une durée de 24 mois |
| Critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ âge ≥ 50 ans, ▪ éligibilité pour une photothérapie dynamique (PDT) dans l'œil étudié selon les recommandations concernant le produit, ▪ patient en attente d'une PDT par vertéporfine, ▪ NVC rétrofovolaire secondaire à une DMLA ▪ NVC visibles (limites d'hyperfluorescence bien délimitées à la phase précoce de l'angiographie) ≥ 50% de la surface totale de la lésion, ▪ une lésion ≤ 5400 µm dans sa plus grande dimension linéaire, ▪ meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) comprise entre 20/40 et 20/320 (Snellen équivalent). |
| Groupes de traitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ranizumab 0,3 mg + injection simulée de PDT (n=140) ▪ Ranizumab 0,5 mg + injection simulée de PDT (n=140) : dose retenue par l'AMM <p>Injections <u>mensuelles</u> de ranibizumab (maximum : 24 injections pendant 24 mois)</p> <p>Note : la dose de 0,3 mg n'est pas conforme à l'AMM.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PDT par vertéporfine tous les 3 mois, si nécessaire, pendant 21 mois + injection intravitréenne simulée mensuelle (n=143) |

| | |
|---|--|
| Déroulement de l'étude | Les patients ont été traités pendant 12 mois selon les modalités ci-dessus. Amendement au protocole : après analyse des résultats à 12 mois, un amendement au protocole a permis aux patients du groupe vertéporfine qui n'avaient pas encore reçu la 23 ^{ème} injection intravitréenne simulée de recevoir des injections mensuelles de ranibizumab 0,3 mg (maintien du double aveugle). A partir du 18 ^{ème} mois, 50 patients du groupe vertéporfine (35 %) sont passés progressivement sous IVT mensuelles de ranibizumab 0,3 mg. |
| Critère de jugement principal | A 12 mois, pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres de MAVC par rapport à la valeur initiale. L'acuité visuelle est mesurée avec l'échelle ETDRS à une distance initiale de 2 mètres. |
| Parmi les critères de jugement secondaires | A 12 mois : pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres par rapport à la valeur initiale. A 24 mois : - pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres - pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres, par rapport à la valeur initiale. |
| Analyse statistique | A 24 mois, les critères secondaires de jugement ont été analysés selon une analyse en ITT des patients randomisés, sur la base de leur groupe de traitement initial. |

Résultats :

Un total de 423 patients a été inclus dans l'étude. Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été de 76,9 % dans le groupe PTD et 82,9 % dans le groupe ranibizumab 0,5 mg.

A l'inclusion, les patients avaient pour 96 à 99 % d'entre eux des lésions à prédominance visible et leur MAVC était comprise entre 45 et 47 lettres (ETDRS).

- **Rappel des résultats à 12 mois :**

Durant cette période, les patients du groupe ranibizumab 0,5 mg ont reçu en moyenne 12 IVT et ceux du groupe PDT ont eu en moyenne 2,8 traitements.

L'objectif initial de cette étude était de montrer la non-infériorité du ranibizumab 0,5 mg par rapport à la photothérapie dynamique avec la vertéporfine sur l'évolution de l'acuité visuelle. Les résultats ont montré la supériorité du ranibizumab 0,5 mg par rapport à la vertéporfine :

- pourcentage de patients ayant perdu <15 lettres de MAVC : 96,4 % versus 64,3 % (p<0,0001, critère de jugement principal) ;
- pourcentage de patients ayant gagné ≥15 lettres de MAVC : 40,3 % versus 5,6 % (p<0,0001).

Note : La différence observée entre ranibizumab et vertéporfine sur le % de patients ayant perdu moins de 15 lettres est du même ordre que celle observée entre ranibizumab et injections simulées (environ 30%). Il aurait été souhaitable d'avoir un 4^{ème} bras placebo pour valider le niveau d'efficacité de la vertéporfine dans cette étude.

- **Résultats à 24 mois :**

Durant cette période, les patients du groupe ranibizumab 0,5 mg ont reçu en moyenne 21,3 IVT et ceux du groupe PTD ont eu en moyenne 3,8 traitements.

La supériorité du ranibizumab 0,5 mg par rapport à la PTD s'est maintenue à 24 mois :

- pourcentage de patients ayant perdu <15 lettres de MAVC : 90,0 % versus 65,7 % (p<0,0001) ;
- pourcentage de patients ayant gagné ≥15 lettres de MAVC : 41,0 % versus 6,3 % (p<0,0001).
- la MAVC s'est améliorée en moyenne de 10,7 lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et s'est dégradée en moyenne de 9,8 lettres dans le groupe initialement traité par vertéporfine.

□ Etudes ayant comparé le schéma mensuel à d'autres schémas d'administration

| Etude EXCITE (Schmidt-Erfurth, 2011) | |
|---|---|
| Objectif principal de l'étude | Montrer la <u>non-infériorité</u> du schéma de retraitement du ranibizumab <u>trimestriel</u> à la dose de 0,3 ou 0,5 mg au schéma de retraitement mensuel à la dose de 0,3 mg pendant la phase de maintien. |
| Méthode | Etude de phase III, randomisée en double aveugle, d'une durée de 24 mois |
| Critères d'inclusion | DMLA exsudative avec NVC de tout type. |
| Groupes de traitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ranibizumab 0,3 mg en 3 IVT mensuelles suivies d'IV trimestrielles (n = 120) ▪ ranibizumab 0,5 mg en 3 IVT mensuelles suivies de d'IVT trimestrielles (n = 118) ▪ ranibizumab 0,3 mg en IVT mensuelles (n = 115) <p>Note : la dose de 0,3 mg n'est pas conforme à l'AMM.</p> |
| Déroulement de l'étude | Les patients ont été traités pendant 12 mois. La durée initialement prévue était de 24 mois. Celle-ci a été ramenée à 12 mois après la modification du RCP validant le schéma PRN |
| Critère de jugement principal | Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS à 12 mois par rapport à la valeur initiale. |
| Parmi les critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> ▪ pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres ▪ pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres |
| Analyse statistique | La borne de non-infériorité a été fixée à 6,8 lettres ETDRS |

Résultats :

Un total de 353 patients a été inclus.

Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été de :

- 88,3 % dans le groupe ranibizumab 0,3 mg en injections trimestrielles,
- 80,5 % dans le groupe ranibizumab 0,5 mg en injections trimestrielles,
- 89,6 % dans le groupe ranibizumab 0,3 mg en injections mensuelles.

Environ 80 % des patients avaient des lésions néovasculaires de type occulte ou visible minoritaire. Avant traitement, l'acuité visuelle moyenne était de 56 à 58 lettres.

A 12 mois, la variation moyenne de la MAVC a été de 4,9 et 3,8 lettres dans les groupes ranibizumab 0,3 et 0,5 mg en injections trimestrielles et de 8,3 lettres dans le groupe ranibizumab 0,3 mg en injections mensuelles.

La non-infériorité des traitements en injections trimestrielles par rapport aux injections mensuelles de ranibizumab 0,3 mg n'a pas été démontrée.

Etude SAILOR, cohorte 1 (Boyer, 2009)

Etude randomisée en simple aveugle, d'une durée de 12 mois ayant comparé dans une 1^{ère} cohorte (n = 2378), le ranibizumab aux doses de 0,3 mg (n = 1169) et 0,5 mg (n = 1209) administré selon un schéma PRN : 3 injections mensuelles consécutives suivies d'une phase de 9 mois au cours de laquelle les patients étaient retraités en fonction des critères suivants :

- perte d'acuité visuelle > 5 lettres ETDRS par rapport à la valeur la plus élevée mesurée au cours des visites précédentes
- OU perte d'acuité visuelle > 5 lettres ETDRS par rapport à la valeur la plus élevée mesurée au cours des visites précédentes et/ou augmentation de l'épaisseur rétinienne centrale > 100 µm par rapport à la valeur la plus basse mesurée au cours des visites précédentes, associée à la présence de fluide intra- ou sous-rétinien.

Dans une 2^{ème} cohorte, les patients (n = 1992), les patients ont reçu une première injection de ranibizumab 0,5 mg à J0 puis ont poursuivi le traitement selon le schéma PRN.

Les patients inclus devaient avoir une DMLA exsudative avec NVC rétrofovéolaire visible ou non, montrant des signes de progression récente de la maladie et une MAVC comprise entre 73 et 20 lettres ETDRS (environ 20/40 et 20/400 en équivalent Snellen). L'œil traité pendant l'étude pouvait être naïf ou non de traitement.

La randomisation a été stratifiée en fonction d'un traitement préalable ou non de l'œil étudié.

L'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire de l'étude, elle a été évaluée à 3 et 12 mois, notamment sur les critères suivants :

- variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale
- pourcentage de patients ayant gagné \geq 15 lettres

Résultats :

Dans la mesure où les critères de jugement d'efficacité étaient critères secondaires et où le ranibizumab n'a pas été comparé au placebo, ces résultats ci-après sont donnés à titre informatifs. Les résultats de la cohorte 2, ne seront pas présentés du fait d'un pourcentage important d'arrêt de traitement (50 % de l'effectif).

Dans la cohorte 1, le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été de 81,7 % Le critère de retraitement a été l'acuité visuelle et/ou l'examen en tomographie par cohérence optique (OCT) chez 81% des patients dans les deux groupes.

Environ 60 % des patients dans les deux groupes avaient reçu un traitement précédemment.

Après 12 mois de traitement, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été de +2,3 lettres (ETDRS) chez les patients naïfs de traitement et ceux déjà traités au moment de l'inclusion (voir tableau 1).

Tableau 1 : Résultats sur la variation d'acuité visuelle (étude SAILOR)

| Critères de jugement | Ranibizumab 0,5 mg Patients naïfs (n = 490) | Ranibizumab 0,5 mg Patients déjà traités (n = 719) |
|--|---|--|
| MAVC moyenne à l'inclusion (ETDRS) | 48,9 | 50,0 |
| Variation par rapport à la valeur initiale | | |
| - à 3 mois | +7,0 | +5,8 |
| - à 12 mois | +2,3 | +2,3 |
| % de patients avec un gain \geq 15 lettres (ETDRS) : | | |
| - à 3 mois | 20,1 | 18,6 |
| - à 12 mois | 19,3 | 16,5 |

□ Etudes versus un autre anti-VEGF, le bévécizumab

Note : le bévécizumab (AVASTIN) qui n'a pas d'AMM dans la DMLA est commercialisé sous une forme galénique non adaptée à des injections intravitréennes.

| Etude CATT : versus bévécizumab (The CATT Research Group, 2011) | |
|--|--|
| Objectif principal de l'étude | Etude académique américaine de <u>non-infériorité</u> ayant comparé 4 types de traitement : bévécizumab en injection mensuelles ou selon un schéma PRN et ranibizumab en injections mensuelles ou selon un schéma PRN. |
| Méthode | Etude comparative, randomisée en simple aveugle, d'une durée de 24 mois. |
| Critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients âgés de 50 ans ou plus ▪ DMLA primaire active avec des NVC rétrofovéolaires occultes ou visibles jamais traitée au préalable |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acuité visuelle entre 20/25 et 20/320 |
| Groupes de traitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ranibizumab 0,5 mg en injections mensuelles (n = 301) ▪ Bévacizumab 1,25 mg en injections mensuelles (n = 286) ▪ Ranibizumab 0,5 mg selon un schéma PRN après une 1^{ère} injection (n = 298) ▪ Bévacizumab 1,25 mg selon un schéma PRN après une 1^{ère} injection (n = 300) |
| Déroulement de l'étude | <p>Etude d'une durée de 24 mois.</p> <p>Après 12 mois, les patients traités selon un schéma PRN ont poursuivi leur traitement. Les patients traités mensuellement ont été à nouveau randomisés en 2 groupes : poursuite du traitement mensuel ou passage au schéma PRN.</p> <p>Pour le schéma PRN les critères de retraitement étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Présence de fluide à l'OCT ▪ Baisse d'acuité visuelle rapport à l'examen précédent ▪ Diffusion du colorant ou augmentation de la taille de la lésion sur l'angiographie à la fluorescéine. |
| Critère de jugement principal | Variation moyenne de l'acuité visuelle à 12 mois. |
| Parmi les critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> ▪ pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres ▪ pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres ▪ nombre moyen d'injections intravitréennes. |
| Analyse statistique | <p>Etude de non-infériorité qui a comparé les 4 groupes de traitement 2 à 2 par la méthode de Bonferroni avec calcul des intervalles de confiance à 99,2 %.</p> <p>La borne de non-infériorité a été fixée à 5 lettres ETDRS.</p> <p>Note : les analyses ont été faites sur la population en ITT et non sur la population per protocole</p> |

Résultats :

Un total de 1185 patients a été inclus. Les données de 23 patients d'un même centre ont été exclues de l'analyse suite aux recommandations du comité de surveillance.

Sur les 1161 patients encore en vie après les 12 premiers mois, les scores d'acuité visuelles étaient disponibles pour 95,2 % des patients soient 1105 patients :

- 284 patients dans le groupe ranibizumab mensuel
- 265 patients dans le groupe bévacizumab mensuel
- 285 patients dans le groupe ranbizumab PRN
- 271 patients dans le groupe bévacizumab PRN.

Avant traitement, l'acuité visuelle moyenne était de 60 à 61,5 lettres.

Critère de jugement principal :

Après 12 mois, la variation moyenne de la MAVC a été de :

- +8,5 lettres dans le groupe ranibizumab mensuel
- +8,0 lettres dans le groupe bévacizumab mensuel
- +6,8 lettres dans le groupe ranbizumab PRN
- +5,9 lettres dans le groupe bévacizumab PRN.

La non-infériorité du bévacizumab par rapport au ranibizumab, à régime équivalent (mensuel ou selon un schéma PRN) a été démontrée.

La non-infériorité du ranibizumab selon un schéma PRN par rapport au ranibizumab mensuel a été démontrée.

La non-infériorité du bévacizumab selon un schéma PRN par rapport au bévacizumab mensuel n'a pas été démontrée.

Critères de jugement secondaires :

A 12 mois :

- le pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres n'a pas été différent entre les groupes (91,5 à 95,4 %).

- le pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres n'a pas été différent entre les groupes (24,9 à 34,2 %)
- le nombre d'injections intravitréennes a été de 11, 7 et 11,9 dans les groupes ranibizumab et bévacizumab en traitement mensuel et de 6,9 et 7,7 dans les groupes ranibizumab et bévacizumab en traitement PRN ($p = 0,003$).

Variation moyenne de la MAVC après 24 mois :

Du fait de la nouvelle randomisation et de la multiplication des groupes de traitement, ces résultats sont donnés à titre informatif.

Tableau 2 : résultats sur la variation moyenne de l'acuité visuelle à 12 et 24 mois (étude CATT)

| Patients re-randomisés à 12 mois | | | | |
|--|-------------------------------|--|-------------------------------|--|
| Résultats à 24 mois | Ranibizumab mensuel (n = 134) | Ranibizumab mensuel puis PRN (n = 265) | Bévacizumab mensuel (n = 285) | Bévacizumab mensuel puis PRN (n = 271) |
| Variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur à 12 mois | -0,3 | -1,8 | -0,6 | -3,6 |
| Patients ayant gardé le même traitement pendant 24 mois | | | | |
| Résultats à 24 mois | Ranibizumab mensuel (n = 134) | Bévacizumab mensuel (n = 129) | Ranibizumab PRN (n = 264) | Bévacizumab PRN (n = 251) |
| Variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale | +8,8 | +7,8 | +6,7 | +5,0 |

Etude IVAN : versus bévacizumab (Chakravarthy, 2012)

| | |
|--------------------------------------|--|
| Objectif principal de l'étude | Etude académique anglaise de <u>non-infériorité</u> ayant comparé 4 types de traitement : bévacizumab en injection mensuelles ou selon un schéma PRN et ranibizumab en injections mensuelles ou selon un schéma PRN. |
| Méthode | Etude comparative, randomisée en simple aveugle, d'une durée de 24 mois |
| Critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients âgés de 50 ans ou plus ▪ DMLA avec NVC rétrofovéolaire nouvellement diagnostiquée confirmée par angiographie à la fluorescéine et OCT ▪ Acuité visuelle ≥ 25 lettres ETDRS |
| Groupes de traitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ranibizumab 0,5 mg en injections mensuelles (n = 157) ▪ Bévacizumab 1,25 mg en injections mensuelles (n = 149) ▪ Ranibizumab 0,5 mg selon un schéma PRN après 3 injections consécutives (n = 155) ▪ Bévacizumab 1,25 mg selon un schéma PRN après 3 injections consécutives (n = 145) |
| Déroulement de l'étude | <p>Dans tous les groupes, les patients ont reçu 3 injections mensuelles consécutives avant la randomisation.</p> <p>Pour le schéma PRN, outre les 3 injections consécutives initiales, les patients reprenaient un cycle de 3 mois de traitement en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Présence ou aggravation de fluide dans la rétine ▪ Présence de sang récent dans la lésion rétinienne ▪ Ou, si un doute persiste, une perte de 10 lettres ou plus de l'acuité visuelle ▪ Ou en cas de diffusion de la lésion néovasculaire visible à l'angiographie à la fluorescéine ou d'une fuite de plus d'1/4 de la circonférence de la lésion. <p>A l'issue des 3 mois de reprise du traitement mensuel, les patients continuaient à être traités jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de fluide dans la rétine du patient observé à l'OCT, signe d'activité de la</p> |

| | |
|---|---|
| | néovascularisation. |
| Critère de jugement principal | Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS après 2 ans de traitement. |
| Parmi les critères de jugement secondaires | Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS après 1 an de traitement. |
| Analyse statistique | La borne de non-infériorité a été fixée à 3,5 lettres ETDRS. L'analyse intermédiaire à 1 an a été faite en regroupant les groupes injections mensuelles et schéma PRN pour chacun des principes actifs. |

Résultats :

Un total de 606 patients a été randomisé. Tous les patients ont été inclus dans l'analyse des résultats.

Seuls les résultats intermédiaires à 1 an sont disponibles. Par conséquent, ces résultats sont donnés à titre informatif et ne permettent pas de conclure sur la comparaison entre ranibizumab et bévacizumab.

A 1 an, la non-infériorité du bévacizumab (injections mensuelles + PRN) par rapport au ranibizumab (injections mensuelles + PRN) n'a pas été démontrée avec une différence entre les groupes de -1,99 lettres, $IC_{95\%} = [-4,04 ; 0,06]$.

☐ Ranibizumab en association à la photothérapie dynamique par vertéporfine (VISUDYNE)

Etude DENALI : vertéporfine + ranibizumab versus ranibizumab

Etude de phase IIIb randomisée en double aveugle ayant comparé pendant 24 mois (durée ramenée ensuite à 12 mois suite aux résultats de l'étude de phase II MONT-BLANC qui a montré la non-infériorité de l'association vertéporfine + ranibizumab au ranibizumab seul) chez 321 patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaire visible ou occulte. L'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de l'un au moins des traitements en association ranibizumab + PTD par vertéporfine par rapport au ranibizumab en monothérapie en termes de variation moyenne de la MAVC à 12 mois par rapport à la valeur initiale. La borne de non-infériorité a été fixée à 7 lettres (ETDRS).

Les patients ont été répartis dans 3 groupes :

- ranibizumab 0,5 mg + PTD par vertéporfine à fluence standard (50 J/cm²) (n = 104)
- ranibizumab 0,5 mg + PTD par vertéporfine à fluence réduite (25 J/cm²) (n = 105)
- ranibizumab 0,5 mg en monothérapie (n = 112)

Dans les groupes association, les patients ont été traités par vertéporfine à J0 et par 3 injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab 0,5 mg. A partir du mois 3, la décision de retraiter par vertéporfine ou ranibizumab était prise par l'investigateur lors des visites mensuelles de contrôle en fonction de critères pré-spécifiés basés sur l'OCT, l'examen ophtalmoscopique, la mesure d'acuité visuelle et l'angiographie à la fluorescéine.

Les patients du groupe ranibizumab ont reçu des injections intravitréennes mensuelles pendant toute la durée de l'étude et ont eu des PTD simulées.

Résultats :

Parmi les 321 patients randomisés, 286 (89,1 %) ont terminé l'étude. L'analyse des résultats a été faite sur la population ITT.

Avant traitement, l'acuité visuelle moyenne corrigée était de 54 lettres (ETDRS). De 53 à 58 % des patients en fonction des groupes avaient des lésions de type occulte ou visible minoritaire.

A 12 mois, l'acuité visuelle a été améliorée de +8,1 lettres avec le ranibizumab et de +5,3 lettres avec l'association PTD fluence standard et de +4,4 lettres avec l'association PTD fluence réduite. La non-infériorité n'a pas été démontrée.

□ Etudes de suivi à long terme

Etude HORIZON (données NOVARTIS)

Cette étude est d'une phase d'extension de 24 mois des études pivots MARINA, ANCHOR et de l'étude FOCUS (étude de phase I/II ayant évalué l'association ranibizumab + vertéporfine comparativement à la vertéporfine seule) dont l'objectif principal était le suivi en ouvert de la tolérance à long terme. L'évaluation de l'efficacité en termes de variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS à une distance de 4 mètres était un critère de jugement secondaire. Ont été inclus dans la phase d'extension les patients ayant terminé l'une des études précédentes. Ils étaient naïfs ou non de traitement par ranibizumab. Au cours de la phase d'extension, ils ont devant être traités pendant 24 mois au minimum par ranibizumab 0,5 mg selon un schéma PRN laissé à l'appréciation de l'investigateur mais soumis à des directives en matière d'interruption et d'arrêt du traitement. Dans les études initiales, les patients traités par ranibizumab avaient reçu des injections mensuelles. Ils sont restés en aveugle pour leur traitement initial au cours de la phase de suivi.

Au total, 853 patients ont été inclus. Les analyses ont été effectuées sur les patients ayant des données disponibles et en fonction de 3 groupes de patients :

- les patients traités par ranibizumab dès les études initiales
- les patients initialement non traités puis passés sous ranibizumab
- les patients jamais traités par ranibizumab.

Seules les données de 614 patients à 1 an et 499 patients à 2 ans sont disponibles en raison de l'arrêt prématuré de l'étude après l'obtention de l'AMM de LUCENTIS.

Chez les patients traités par ranibizumab pendant les études initiales et la phase de suivi HORIZON, la MAVC était de 51,6 lettres à l'entrée dans l'étude initiale et de 60,5 lettres à l'entrée dans l'étude HORIZON.

Chez les patients traités par ranibizumab dès les études initiales :

La variation moyenne de la MAVC (échelle ETDRS, mesure à 4 mètres) par rapport à la valeur à l'entrée dans l'étude HORIZON (53,9 lettres) a été de :

- -5,4 lettres après 1 an de suivi (soit un total de 3 ans de traitement par ranibizumab ; n = 446)
- -7,5 lettres après 2 ans de suivi (soit un total de 4 ans de traitement par ranibizumab ; n = 352).

Etude SECURE (données NOVARTIS)

Cette étude, réalisée à la demande de l'EMA, est d'une phase d'extension ouverte de 24 mois des études EXCITE et SUSTAIN dont l'objectif principal était l'évaluation de la sécurité d'emploi et de la tolérance à long terme. L'évaluation de l'efficacité en termes de variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS mesurée à une distance de 4 mètres.

Dans les études initiales, l'ensemble des patients avaient été traités par ranibizumab à la dose de 0,3 ou 0,5 mg avec des schémas d'administration différents, mensuel, trimestriel ou PRN.

Dans la phase d'extension, les patients ont reçu le ranibizumab à la dose de 0,5 mg selon un schéma PRN pendant 24 mois tel que défini dans le RCP. Le patient était retraité en cas de perte de plus de 5 lettres d'acuité visuelle.

Résultats :

Un total de 234 patients a été inclus. Les analyses ont été effectuées sur les patients ayant au moins une mesure d'acuité visuelle après la mesure initiale à l'entrée dans l'étude de suivi.

La meilleure acuité visuelle moyenne était de 55,6 lettres à l'entrée dans les études initiales pour l'ensemble de patients et de 60,7 lettres à l'entrée dans l'étude SECURE, soit une amélioration de +5 lettres.

Après 24 mois dans la phase d'extension, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur basale dans l'étude initiale était de +0,4 lettre.

Cependant, 41,9 % des patients n'ont pas reçu d'injection lors de 7 visites au moins alors que les critères de retraitement étaient atteints.

7.1.2 Œdème maculaire diabétique

► Rappel des données précédemment analysées (avis de la Commission de la transparence du 22 juin 2011)

Etude versus placebo :

Dans une étude de phase II randomisée en double aveugle chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle consécutive à un œdème maculaire diabétique focal ou diffus impliquant le centre de la macula (étude RESOLVE), l'efficacité du ranibizumab 0,5 mg en injections intravitréennes mensuelles (n = 51) a été démontrée par rapport au placebo (injections intravitréennes simulées, n = 49) sur la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au cours des 12 mois de traitement : +6,4 (± 9,2) lettres ETDRS avec le ranibizumab versus -0,1 (± 9,8) lettres avec les injections simulées (p = 0,0004).

Ranibizumab en association au laser :

Le ranibizumab 0,5 mg en monothérapie a été comparé à l'association ranibizumab 0,5 mg + laser et au laser seul dans une étude de phase III randomisée en double aveugle chez 345 patients atteints d'œdème maculaire diabétique focal ou diffus dont la MAVC était comprise entre 39 et 78 lettres (étude RESTORE). Le ranibizumab a été administré en injections intravitréennes mensuelles pendant 3 mois puis pendant 9 mois supplémentaires jusqu'à la stabilisation de l'acuité visuelle (absence d'amélioration de la MAVC lors des 2 dernières visites ou MAVC ≥ 84 lettres ETDRS). Après stabilisation, les patients pouvaient être retraités par ranibizumab si nécessaire. La photocoagulation au laser était effectuée à J1 en 1 ou 2 sessions à 4 semaines d'intervalle. Les patients pouvaient être retraités par laser à intervalle de 3 mois si cela était jugé nécessaire par l'investigateur.

La variation moyenne de la MAVC de 1 à 12 mois a été de 6,1 lettres dans le groupe ranibizumab, de 5,9 lettres dans le groupe ranibizumab + laser et de 0,8 lettre dans le groupe laser seul. Les différences observées entre les groupes ranibizumab associé ou non au laser et le groupe laser seul ont été statistiquement significatives (p < 0,0001).

Le ranibizumab 0,5 mg en association au laser concomitant ou différé a été comparé au laser en monothérapie dans une étude indépendante (DRCR Net) randomisée en double aveugle, excepté pour le groupe traité par laser différé, ayant inclus 854 yeux atteints d'œdème maculaire diabétique impliquant le centre de la macula. L'étude, prévue initialement pour une durée de 3 ans, a été étendue à 5 ans. A ce jour, seuls les résultats à 2 ans sont disponibles. Les injections intravitréennes ont été réalisées mensuellement pendant 3 mois puis mensuellement pendant 12 mois jusqu'à la stabilisation ou, à partir du 6^{ème} mois, en fonction de l'amélioration obtenue selon la décision de l'investigateur. La photocoagulation au laser était effectuée 3 à 10 jours après la première injection intravitréenne (laser concomitant) soit au moins 6 mois après (laser différé). Le laser concomitant pouvait être renouvelé après 4 mois, et le laser différé après 6 mois. A l'inclusion, les patients devaient avoir une MAVC comprise entre 24 et 78 lettres.

Après 1 an, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale (critère de jugement principal) a été statistiquement plus importante (p < 0,001) dans les groupes associant le ranibizumab au laser que celle observée dans le groupe laser (+injection intravitréenne simulée) avec des différences de +5,8 lettres (laser concomitant) et +6,0 lettres (laser différé) ce qui représente un gain de 1/10.

Après 1 an, le pourcentage de patients ayant un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres dans le groupe ranibizumab + laser concomitant (30 %) et dans le groupe ranibizumab + laser différé (28 %) a été supérieur à celui observé dans le groupe laser + IVT stimulée (15 % ; p < 0,001 pour chacune des comparaisons).

Après 2 ans, ces valeurs se sont maintenues :

- différence par rapport au groupe laser + IVT simulées en termes de variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale de +5,0 lettres (ranibizumab + laser concomitant) et de +7,2 lettres (ranibizumab + laser différé)
- pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres de 26 % dans le groupe ranibizumab + laser concomitant, de 29 % dans le groupe ranibizumab + laser différé et de 17 % dans le groupe laser + IVT simulées.

► Nouvelles données

Les nouvelles données retenues dans cette évaluation sont :

- résultats à 2 ans de l'étude RESTORE (données NOVARTIS)
- résultats complémentaires à 2 ans de l'étude DCRNet
- étude REVEAL ayant comparé le ranibizumab en association au laser (concomitant ou différé) au laser seul.

Les études en cours RISE et RIDE comparant le ranibizumab à des injections simulées dont seuls des résultats à 2 ans publiés sous forme de résumé sont disponibles ne seront pas présentés.

□ Ranibizumab en association au laser

| Etude RESTORE : en association au laser, résultats de la phase d'extension de 2 ans (données Novartis non publiées) | |
|--|---|
| Objectif principal de l'étude | Evaluer la tolérance à long terme du ranibizumab chez les patients ayant terminé l'étude RESTORE. L'efficacité était un objectif secondaire |
| Méthode | Etude ouverte d'une durée de 2 ans |
| Critères d'inclusion | Patients ayant terminé l'étude RESTORE dont les critères d'inclusion étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 ans ▪ Diabète de type I ou II avec HbA1C $\leq 10\%$ ▪ Perte visuelle due à un OMD focal ou diffus dans l'œil éligible au traitement par laser ▪ Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre 39 et 78 lettres ETDRS à une distance de 4 mètres (soit 20/32 à 20/160 équivalent Snellen) |
| Groupes de traitement | <p>Dans l'étude initiale :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ranibizumab 0,5 mg + laser simulé ▪ Ranibizumab 0,5 mg + laser ▪ Laser + IVT simulée <p>Dans l'étude d'extension, les patients initialement inclus dans le groupe laser en monothérapie ont aussi été traités par ranibizumab 0,5 mg.</p> |
| Déroulement de l'étude | <p>Phase d'extension de 2 ans pendant laquelle les patients ont poursuivi leur traitement initial selon les modalités de retraitement suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>IVT à la visite initiale de l'étude d'extension si</u> : <ul style="list-style-type: none"> - La baisse de MAVC est due à l'OMD - Sur les 2 derniers mois de l'étude principale, la MAVC est instable ou stable mais < 84 lettres ▪ <u>Interruption du traitement si</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'amélioration supplémentaire de la MAVC sous traitement lors des 2 dernières visites - Ou MAVC ≥ 84 lettres lors des 2 dernières visites ▪ <u>IVT mensuelles réinstaurées si</u> : diminution de la MAVC suite à la progression de l'œdème. |

| | |
|--|--|
| | Traitement par laser si nécessaire, à intervalle d'au moins 3 mois et en accord avec les recommandations de l'ETRS. |
| Critère de jugement secondaire d'efficacité | Variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS à 1 an et 2 ans par rapport à la valeur basale dans l'étude initiale. |

Résultats :

Un total de 240 patients a été inclus dans la phase d'extension : 83 dans le groupe ranibizumab + laser simulé, 83 dans le groupe ranibizumab + laser et 74 dans le groupe laser + IVT simulées. Le nombre d'injections intravitréennes pendant les 2 années d'études (étude initiale + 1^{ère} année d'extension) a été de 11,3 injections dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et de 11,0 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg + laser (voir tableau 3).

Tableau 3 : Exposition aux traitements (étude RESTORE)

| Moyenne (ET) | Ranibizumab 0,5 mg n=83 | Ranibizumab 0,5 mg + laser n=83 | Laser + ran 0,5 mg dans ext. n=54 | Laser seul dans ext. n=20 |
|--|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Traitement par ranibizumab (nombre d'IVT) | | | | |
| 1 ^{ère} année d'extension | 3,9 (3,4) | 3,5 (3,4) | 5,6 (3,1) | 0,0 (0,0) |
| Sur 2 ans* | 11,3 (5,6) | 11,0 (5,6) | - | - |
| Traitement par laser | | | | |
| 1 ^{ère} année d'extension | 0,2 (0,6) | 0,1 (0,4) | 0,1 (0,3) | 0,1 (0,2) |

* étude principale + 1^{ère} année d'extension

Rappel des résultats à 1 an dans l'étude initiale :

La variation moyenne de la MAVC à 12 mois par rapport à la valeur initiale a été de 6,8 lettres avec le ranibizumab, 6,4 lettres avec l'association ranibizumab + laser et de 0,9 lettre avec le laser seul soit des différences par rapport au laser seul de :

- +6,2 lettres (IC_{95%} = [3,6 ; 8,7] ; p < 0,0001) en faveur du ranibizumab
- +5,4 lettres (IC_{95%} = [2,4 ; 8,4]) ; p = 0,0004) en faveur de l'association ranibizumab + laser.

Résultats de la 1^{ère} année de la phase d'extension :

L'amélioration observée sur la MAVC moyenne à 1 an dans la phase d'extension par rapport à la valeur basale dans l'étude initiale s'est maintenue (soit 2 ans de traitement) : +7,9 lettres avec le ranibizumab et de +6,7 lettres avec l'association ranibizumab + laser.

Etude DCRnet : en association au laser, résultats à 2 ans (Elman, 2011)

| | |
|--------------------------------------|--|
| Objectif principal de l'étude | Démontrer la supériorité du ranibizumab 0,5 mg associé au laser par rapport au laser seul en termes d'acuité visuelle chez des patients ayant une baisse de la vision consécutive à un œdème maculaire diabétique. Cette étude comportait aussi un bras laser + IVT de triamcinolone dont les résultats ne seront pas décrits ci-après dans la mesure où l'utilisation de la triamcinolone dans cette indication n'est pas conforme |
| Méthode | Etude randomisée, en double ou simple aveugle, d'une durée de 2 ans. |
| Critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 ans ▪ Diabète de type I ou II ▪ MAVC entre 24 et 78 lettres ETDRS à une distance de 3 mètres (soit 20/32 et 20/320 équivalent Snellen). |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Epaissement rétinien dû à l'OMD impliquant le centre de la macula et reconnu comme étant la principale cause de l'atteinte visuelle. ▪ Epaisseur rétinienne mesurée à l'OCT $\geq 250 \mu\text{m}$. ▪ Les deux yeux d'un même patient pouvaient être inclus dans l'étude. <p>Si l'œil droit était randomisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans un groupe autre que le laser seul, alors l'œil gauche était assigné au groupe de traitement par laser seul - dans le groupe laser seul, alors l'œil gauche était randomisé dans l'un des 3 autres groupes |
| <p><u>Groupes de traitement</u></p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ranibizumab 0,5 mg en IVT + laser concomitant : IVT mensuelles avec un maximum de 13 injections la 1^{ère} année et séances de laser dans les 3 à 10 jours suivant l'IVT. ▪ Ranibizumab 0,5 mg en IVT + laser différé : IVT mensuelles avec un maximum de 13 injections la 1^{ère} année et séances de laser plus de 6 mois suivant l'IVT (patients non masqués pour leur traitement) ▪ Triamcinolone 4 mg + laser concomitant ▪ Laser : 1 IVT simulée mensuelle + laser concomitant |
| <p><u>Déroulement de l'étude</u></p> | <p><u>Injections intravitréennes de ranibizumab ou simulées</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pendant 12 semaines : 1 IVT mensuelle. ▪ Semaines 16 à 20 : 1 IVT mensuelle jusqu'à l'atteinte des critères de succès = MAVC ≥ 84 lettres ou ECR $\leq 250 \mu\text{m}$, et poursuite des IVT selon décision l'investigateur. ▪ Semaines 24 à 48 : <ul style="list-style-type: none"> - succès : poursuite des IVT selon décision de l'investigateur - amélioration (amélioration de la MAVC ≥ 5 lettres ou amélioration ECR $\geq 10\%$ depuis la dernière injection pour le ranibizumab ou la 1^{ère} injection pour l'IVT simulée : nouvelle IVT - absence d'amélioration : réalisation d'une IVT selon décision de l'investigateur - échec (baisse de la MAVC ≥ 10 lettres par rapport à la mesure initiale, ECR $\geq 250 \mu\text{m}$ et laser complet datant de plus de 13 semaines : IVT selon décision de l'investigateur ou traitement alternatif. ▪ Après la semaine 52 : levée de l'aveugle <ul style="list-style-type: none"> - arrêt des IVT simulées - suivi tous les 4 mois dans le groupe laser + IVT simulée - dans les 2 groupes traités par ranibizumab : <ul style="list-style-type: none"> - suivi des yeux en échec tous les 4 mois - pour les yeux n'étant pas en échec : application des critères des semaines 24 à 48 + les 2 considérations suivantes : <ol style="list-style-type: none"> 1. traitement selon décision de l'investigateur incluant des traitements autres que celui assigné par randomisation pour les yeux en échec ou répondant aux critères d'efficacité minimum soit MAVC \geq mesure initiale, ECR $\geq 250 \mu\text{m}$, OMD jugée responsable de la baisse d'AV et laser datant de plus de 29 semaines) 2. yeux avec succès ou absence d'amélioration lors des 2 précédentes visites : doublement du délai de suivi. <p><u>Photocoagulation par laser</u> :</p> <p>Traitement initial dans les 3 à 10 jours suivant l'IVT (concomitant) ou plus de 24 semaines après l'IVT (différé)</p> <p>Après la semaine 16 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - laser concomitant : dans les 3 à 10 jours suivant l'IVT sauf si : <ul style="list-style-type: none"> - laser dans les 13 semaines précédentes - laser complet précédent - ECR $< 250 \mu\text{m}$ et absence d'œdème dans le pourtour de la |

| | |
|---|---|
| | <p>macula (500 µm autour du centre de la macula et absence d'œdème de surface supérieure à un disque papillaire dans une zone s'étendant d'1 disque papillaire depuis le centre de la macula)</p> <p>- Laser différé : si aucune amélioration en semaine 24 et suivantes depuis les 2 dernières IVT, le laser était renouvelé jusqu'à disparition de l'œdème maculaire ou jusqu'à réalisation d'un laser complet sur décision de l'investigateur.</p> |
| Critère de jugement principal | Variation moyenne de la MAVC après 1 an par rapport à la valeur initiale. |
| Critères de jugement secondaires | Amélioration et aggravation de la MAVC ≥ 15 lettres. Variation de la MAVC à 2 ans. |

Résultats :

Les résultats à 2 ans présentés ci-après portent sur les 486 yeux des groupes ranibizumab + laser et laser + IVT simulée ayant terminé l'étude. Lors de l'examen initial par la Commission de la transparence, les résultats portaient sur une population de 381 (exclusion des patients traités par trimacinolone + laser).

- Rappel des résultats à 1 an :

Après 1 an, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été statistiquement plus importante ($p < 0,001$) dans les groupes associant le ranibizumab au laser que celle observée dans le groupe laser (+injection intravitréenne simulée) avec des différences de +5,8 lettres (laser concomitant) et +6,0 lettres (laser différé).

Le pourcentage de patients ayant un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres dans le groupe ranibizumab + laser concomitant (30 %) et dans le groupe ranibizumab + laser différé (28 %) a été supérieur à celui observé dans le groupe laser + IVT stimulée (15 % ; $p < 0,001$ pour chacune des comparaisons).

- Résultats à 2 ans :

Les résultats observés à 2 ans sont similaires à ceux observés à 1 an.

Après 2 ans, chez les patients ayant terminé l'étude (soit 486 yeux en excluant les patients du groupe triamcinolone + laser), la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été statistiquement plus importante ($p < 0,001$) dans les groupes ranibizumab associé au laser que dans le groupe laser + IVT simulée : +7 lettres (ranibizumab + laser concomitant), +9 lettres (ranibizumab + laser différé) versus +3 lettres (laser + IVT simulée).

Le pourcentage d'yeux ayant un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres dans le groupe ranibizumab + laser concomitant (29 %) et dans le groupe ranibizumab + laser différé (28 %) a été supérieur à celui observé dans le groupe laser + IVT stimulée (18 %).

De même, le pourcentage de yeux ayant perdu < 15 lettres est resté stable après 2 ans (données chiffrées non fournies).

**Etudes REVEAL : en association au laser
(données Novartis non publiées)**

| | |
|--------------------------------------|--|
| Objectif principal de l'étude | Montrer la supériorité du ranibizumab 0,5 mg en monothérapie ou en association au laser par rapport au laser seul dans une population de patients asiatiques ayant une baisse d'acuité visuelle consécutive à un OMD. |
| Méthode | Etude comparative, randomisée en double aveugle, d'une durée de 12 mois. |
| Critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Age : 18 ans ou plus ▪ Diabète de type I ou II avec HbA1C ≤ 10% ▪ Baisse d'acuité visuelle due à un OMD focal ou diffus ▪ MAVC comprise entre 20/32 et 20/160 en équivalent Snellen (soit entre 78 et 39 lettres ETDRS environ) ▪ Œil éligible au traitement par laser |
| Groupes de traitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ranibizumab 0,5 mg + laser simulé (n = 133) ▪ Ranibizumab 0,5 mg + laser (n = 132) ▪ Laser + IVT simulées (n = 131) |
| Déroulement de l'étude | <p>Traitement par ranibizumab : 3 injections mensuelles consécutives puis schéma PRN. Les injections étaient poursuivies jusqu'à stabilité de l'acuité visuelle ou > 84 lettres lors de 3 évaluations mensuelles successives. Par la suite le traitement pouvait être réinstauré en cas de baisse de l'acuité visuelle due à une progression de l'OMD.</p> <p>Même schéma d'administration pour les IVT simulées.</p> <p>Laser : traitement à J0 puis retraitement possible si nécessaire à intervalles de 3 mois au minimum selon les recommandations de l'ETDRS.</p> <p>Même schéma pour le laser simulé.</p> |
| Critère de jugement principal | Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport à la valeur initiale. |

Résultats :

Un total de 396 patients a été inclus. Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été de 92,5 % dans le groupe ranibizumab + laser simulé, 86,4 % dans le groupe ranibizumab + laser et de 82,4 % dans le groupe laser + IVT simulées.

Pendant les 12 mois de l'étude, le nombre moyen d'injections intravitréennes ou simulées a été de 7,8 dans le groupe ranibizumab + laser simulé, 7,0 dans le groupe ranibizumab + laser et de 7,4 dans le groupe laser + IVT simulées.

Le nombre de séances de laser a été de 1,5 dans le groupe ranibizumab + laser simulé, 1,5 dans le groupe ranibizumab + laser et de 1,9 dans le groupe laser + IVT simulées.

La variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport à la valeur initiale a été de :

- +5,9 lettres dans le groupe ranibizumab + laser simulé (p < 0,0001 versus laser + IVT simulées)
- +5,7 lettres dans le groupe ranibizumab + laser (p < 0,0001 versus laser + IVT simulées)
- +1,4 lettres dans le groupe laser + IVT simulées

A 12 mois, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été de :

- +6,6 lettres dans le groupe ranibizumab + laser simulé (p < 0,0001 versus laser + IVT simulées)
- +6,4 lettres dans le groupe ranibizumab + laser (p < 0,0001 versus laser + IVT simulées)
- +1,8 lettres dans le groupe laser + IVT simulées

7.1.3 Occlusions veineuses rétinienes

Dans cette indication, le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données postérieures à l'avis de la Commission de la transparence du 26 mai 2011.

07.2 Tolérance/Effets indésirables

7.2.1 Données de tolérance dans la DMLA

Etude de tolérance SAILOR (Boyer, 2009) : suivi de 1 an

Cette étude randomisée en simple aveugle, d'une durée de 12 mois, avait pour objectif principal l'étude de la tolérance du ranibizumab dans une large population de patients atteints de DMLA exsudative.

Pour cette étude, deux cohortes ont été constituées :

Cohorte 1 : les patients inclus ont été randomisés en deux groupes, ranibizumab, 0,3 et 0,5 mg, administré selon un schéma PRN (3 injections mensuelles consécutives initiales puis phase de suivi et retraitement si nécessaire en fonction de critères prédéfinis).

Un total de 2378 patients a été inclus dont 1169 dans le groupe ranibizumab 0,3 mg et 1209 dans le groupe 0,5 mg.

Cohorte 2 : tous patients inclus a été traités par une injection de ranibizumab 0,5 mg, puis selon un schéma PRN avec un intervalle d'au moins 30 jours entre deux injections.

Dans la cohorte 1, environ 18 % des patients dans chaque groupe ont arrêté l'étude prématurément. Les raisons principales d'arrêt de l'étude ont été :

- le décès : 1,7 % et 2,3 % dans les groupes 0,3 et 0,5 mg respectivement.
- un événement indésirable : 2,6 et 2,2%
- la décision du patient : 6,7 et 5,8 %
- la décision du médecin : 3,4 et 2,8 %
- la mise en place d'un autre traitement : 2,7 et 3,1 %

Les patients ont eu en moyenne 4,6 injections pendant les 12 mois de l'étude.

Dans la cohorte 2, environ 50 % de patients ont arrêté l'étude prématurément. Les raisons principales de l'arrêt de l'étude ont été la décision du patient (29 %), la mise en place d'un autre traitement (5,3 %), la décision du médecin (9,4 %), le décès (1,5 %) et un événement indésirable (1,8 %).

Tous les patients ont eu l'injection initiale, puis 3,6 injections en moyenne au cours des 12 mois de l'étude.

Dans les deux cohortes, les événements indésirables oculaires graves ont été observés, chacun, chez moins de 1 % des patients dans chaque groupe (voir tableau).

Dans la cohorte 1, les événements indésirables non oculaires liés au traitement ont été principalement une hypertension (9 % avec 0,3 mg et 10 % avec 0,5 mg), des événements thromboemboliques artériels (3,8 % avec 0,3 mg et 4,1 % avec 0,5 mg), une hémorragie non oculaire (2,9 % avec 0,3 mg et 3,1 % avec 0,5 mg).

Dans la cohorte 2, ces pourcentages ont été plus faibles : 3 % pour l'hypertension, 2,4 % pour les événements thromboemboliques artériels et 1,4 % pour les hémorragies non oculaires. A rappeler, cependant, que la moitié des patients de cette cohorte ont arrêté l'étude.

Dans les deux cohortes, les événements indésirables oculaires graves ont été peu nombreux (< 1%) (voir tableau 4).

Tableau 4 : Evénements indésirables oculaires graves (étude SAILOR)

| Evénements indésirables, % | Cohorte 1 | | Cohorte 2 |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 0,3 mg (n = 1169) | 0,5 mg (n = 1209) | 0,5 mg (n = 1922) |
| Endophtalmie présumée* | 0,2 | 0,4 | 0,1 |
| Uvéite | 0,1 | 0,2 | 0 |
| Décollement de la rétine | 0,1 | 0 | 0,1 |
| Déchirement de la rétine | 0 | 0,1 | 0 |
| Hémorragie de la rétine | 0,9 | 0,9 | 0,3 |
| Décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine | 0 | 0,2 | 0,1 |
| Hémorragie vitréenne | 0,3 | 0,1 | 0,2 |
| Cataracte | 0,1 | 0,1 | 0,1 |

* : incluent 2 cas d'uvéite et 1 cas d'iridocyclite

Le pourcentage de décès a été de :

Cohorte 1 :

- 1,7 % (n = 20) dans le groupe 0,3 mg dont 1,0 % (n = 8) pour cause vasculaire
- 2,4 % (n = 29) dans le groupe 0,5 mg dont 0,9 % (n = 11) pour cause vasculaire.

Cohorte 2 : 1,7 % (n = 33) dont 0,8 % (n = 16) pour cause vasculaire.

Etude de tolérance SUSTAIN (Holz, 2011) : suivi de 1 an

Cette étude non comparative, d'une durée de 12 mois, avait pour objectif principal l'évaluation de la tolérance du ranibizumab à la dose de 0,3 puis 0,5 mg (après obtention de l'AMM) administré selon un schéma PRN après 3 premières injections mensuelles consécutives. Les résultats de tolérance ci-après porte sur la population de l'étude naïve de traitement soit 513 patients (18 patients issus de l'étude ANCHOR avaient été inclus dans l'étude SUSTAIN).

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 88,7 %, principalement en raison d'un événement indésirable (5,8 %) et du retrait de consentement du patient (1,9 %).

Les événements indésirables oculaires principalement observés ont été une hémorragie rétinienne (7,2 %), une augmentation de la pression intraoculaire et une hémorragie conjonctivale (5,5 %).

Les événements indésirables non oculaires ont été des événements thromboemboliques artériels (3,7 %), une rhinopharyngite (3,1 %), une hypertension (2,9 %), une douleur dorsale (2,7 %), une céphalée (2,5 %) et une grippe (2,5 %).

Les 19 cas d'événements thromboemboliques artériels ont comporté 5 cas d'infarctus du myocarde, 4 cas d'angine de poitrine, 3 cas d'accident ischémique transitoire, 2 cas d'infarctus cérébral, 2 cas d'embolie pulmonaire, 1 cas d'infarctus du myocarde, 1 cas d'accident vasculaire cérébral, 1 cas de syndrome coronarien aigu, 1 cas d'embolie de l'artère rétinienne et 1 cas d'infarctus du myocarde silencieux.

Sur les 8 décès rapportés, 1 cas a été considéré comme potentiellement lié au traitement des suites d'un infarctus cardiaque aigu.

Etude de tolérance HORIZON : suivi total de 4 ans

Cette étude est d'une phase d'extension de 24 mois des études pivots MARINA, ANCHOR et de l'étude FOCUS (étude de phase I/II ayant évalué l'association ranibizumab + vertéporfine à la vertéporfine seule) dont l'objectif principal était le suivi en ouvert de la tolérance à long terme.

Ont été inclus dans la phase d'extension les patients ayant terminé l'étude précédente. Ils étaient naïfs ou non de traitement par ranibizumab. Au cours de la phase d'extension, ils ont devaient être traités pendant 24 mois au minimum par ranibizumab 0,5 mg selon un schéma PRN. Dans les études initiales, les patients traités par ranibizumab avaient reçu des injections mensuelles.

Un total de 853 patients a été inclus dans l'étude. L'analyse de la tolérance a porté sur les 790 patients ayant reçu au moins 1 injection de ranibizumab, que ce soit lors de l'étude initiale ou pendant l'étude d'extension.

Les patients ont été classés en 4 groupes :

- ranibizumab en monothérapie : patients ayant été traités par ranibizumab seul ou en association avec la PDT simulée (n = 526)
- ranibizumab + PDT (n = 74)
- cross-over IVT simulée puis ranibizumab (n = 116)
- cross-over IVT simulée + PDT puis ranibizumab (n = 74)

Seuls les résultats se rapportant aux groupes ayant été exposés le plus longuement au ranibizumab, soit 4 ans, seront décrits ci-après.

Le nombre moyen d'IVT reçu au cours de la phase initiale et la phase d'extension a été de 28 dans le groupe ranibizumab en monothérapie et de 27 dans le groupe ranibizumab + PDT.

Les événements indésirables oculaires liés au traitement ont été peu nombreux : 3,8 % dans le groupe ranibizumab en monothérapie et 2,7 % dans le groupe ranibizumab + PDT.

Dans le groupe ranibizumab en monothérapie, il s'agissait principalement d'une augmentation de la pression intraoculaire (1,5 %, n = 8 dont 1 cas grave), de myodésopsie (1,1 %, n = 6), d'inflammation intraoculaire (0,8 %, n = 4).

Dans le groupe ranibizumab + PDT, il s'agissait principalement d'une augmentation de la pression intraoculaire (n = 1), d'iridocyclite (n = 1), d'hémorragie conjonctivale (n = 1) et d'hyperémie oculaire (n = 1).

Un cas d'endophtalmie non grave a été rapporté dans le groupe ranibizumab en monothérapie.

Les événements indésirables non oculaires potentiellement liés à l'inhibition du VEGF ont été observés dans les groupes ranibizumab en monothérapie et ranibizumab + PDT avec les fréquences suivantes :

- hypertension : 10,6 % et 13,5 %
- événements thromboemboliques artériels : 7,6 % et 16,2 % (dont 9,5 % cas graves)
- hémorragie non oculaire : 6,7 % et 4,1 % (dont 2,1 % cas graves).

Il y a eu 31 décès (5,9 %) dont 9 pour cause vasculaire dans le groupe ranibizumab en monothérapie et 8 décès (10,8 %) dans 2 pour cause vasculaire dans le groupe ranibizumab + PDT.

Etude CATT (comparaison au bévacizumab) : suivi de 2 ans

Dans cette étude, le ranibizumab 0,5 mg a été comparé au bévacizumab 1,25 mg, chacun de ces produits étant administrés en IVT soit selon un schéma d'administration mensuel soit PRN dès la 1^{ère} injection. Après la 1^{ère} année, tous les patients ont été traités selon le schéma PRN. La spécialité actuellement commercialisée à base de bévacizumab, AVASTIN 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion, a été reconditionnée en flacons dans des conditions aseptiques. Pour l'évaluation de la tolérance, les résultats ont été analysés en regroupant les patients traités ranibizumab (n = 599) et ceux traités par bévacizumab (n = 586).

Après 2 ans de suivi, les événements indésirables observés ont été conformes à ceux mentionnés dans le RCP de LUCENTIS et ont été similaires entre ranibizumab et bévacizumab, excepté une fréquence qui est apparue plus importante avec le bévacizumab pour les troubles gastro-intestinaux et le pourcentage de patients ayant au moins un événement indésirables graves (voir tableau 5).

Tableau 5 : Evénements indésirables (étude CATT)

| Evénements indésirables (EI), n (%) | Ranibizumab (n = 599) | Bévacizumab (n = 586) |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Systemiques graves | | |
| Décès toutes causes | 32 (5,3) | 36 (6,1) |
| EI thromboemboliques | 28 (4,7) | 29 (5,0) |
| AVC non fatal | 8 (1,3) | 8 (1,4) |
| Infarctus du myocarde non fatal | 9 (1,5) | 7 (1,2) |
| Décès de cause vasculaire | 12 (2,0) | 14 (2,4) |
| EI thromboemboliques veineux | 3 (0,5) | 10 (1,7) |
| Hypertension | 3 (0,5) | 4 (0,7) |
| ≥ 1 EI grave | 190 (31,7) | 234 (39,9) |
| EI précédemment associé aux anti-VEGF : | | |
| Oui | 45 (7,5) | 62 (10,6) |
| Non | 170 (28,4) | 202 (34,5) |
| Par classe de systèmes d'organes (MedDRA) | | |
| Troubles cardiaques | 47 (7,8) | 62 (10,6) |
| Infections | 41 (6,8) | 54 (9,2) |
| Troubles du système nerveux | 34 (5,7) | 36 (6,1) |
| Complications liées à la procédure d'injection | 23 (3,8) | 35 (6,0) |
| Tumeurs bénignes et malignes | 27 (4,5) | 22 (3,8) |
| Troubles gastro-intestinaux | 11 (1,8) | 28 (4,8) |
| Autre classe d'organes | 81 (13,5) | 104 (17,8) |
| Oculaires (œil étudié) | | |
| Endophtalmies | 4 (0,7) | 7 (1,2) |
| Pseudo-endophtalmies | 1 (0,2) | 1 (0,2) |

7.2.2 Etudes de tolérance dans l'OMD

Etude RESTORE : suivi total de 2 ans

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme du ranibizumab en association ou non avec le laser chez des patients atteints de baisse d'acuité visuelle due à un OMD. Dans la phase initiale d'une durée d'1 an, les patients avaient été répartis en 3 groupes :

- Ranibizumab 0,5 mg + laser simulé
- Ranibizumab 0,5 mg + laser
- Laser + IVT simulée

Dans l'étude d'extension de 2 ans, les patients initialement inclus dans le groupe laser en monothérapie ont aussi été traités par ranibizumab 0,5 mg.

Les résultats de la 1ère année de la phase d'extension sont disponibles à ce jour.

Les événements indésirables oculaires observés avec une fréquence ≥ 5 % dans les groupes traités par ranibizumab depuis l'étude initiale (ranibizumab en monothérapie et ranibizumab + laser) ont été :

- douleur oculaire : 16,9 % et 10,8 %
- hémorragie conjonctivale : 9,6 % et 10,8 %
- hyperémie conjonctivale : 9,6 % et 7,2 %
- cataracte : 6,0 % et 12,0 %
- sensation de corps étranger : 6,0 % et 8,4 %

Les événements indésirables oculaires suivis par le PGR ont été observés avec les fréquences suivantes :

- cataracte traumatique : 12,0 et 20,4 %
- inflammation oculaire : 2,4 % et 1,9 %
- augmentation de la pression intraoculaire : 6,0 % et 1,9 %
- détérioration du débit sanguin rétinien : 2,4 % et 7,4 %
- hémorragie du vitré : 0,6 % et 5,6 %

Aucun cas d'endophtalmie, de déchirure de la rétine, de décollement de la rétine, de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Les événements indésirables non oculaires suivis par le PGR ont été observés avec les fréquences suivantes :

- réactions d'hypersensibilité : 12,7 % et 11,1 %
- hypertension : 12,0 % et 9,3 %
- hémorragies non oculaires : 4,8 % et 5,6 %
- infarctus du myocarde : 1,2 % et 1,9 %
- protéinurie : 1,2 % et 0 %
- autres événements thromboemboliques artériels : 3,0 % et 1,9 %
- événements thromboemboliques veineux : 1,2 % et 1,9 %

7.2.3 Données de pharmacovigilance

Les données présentées portent sur les données cumulées depuis la mise sur le marché jusqu'au 30 juin 2012, ce qui correspond à un recule d'environ 6 ans depuis la première autorisation obtenue en juin 2006 aux Etats-Unis.

Jusqu'au 30 juin 2011, en ce qui concerne les « risques identifiés » dans le PGR (endophtalmie, inflammation intraoculaire, déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine, déchirure de la rétine, décollement de la rétine, augmentation transitoire de la pression intraoculaire, cataracte traumatique, hémorragie intravitréenne et réaction d'hypersensibilité), il n'a pas été observé de modification de leur fréquence et de leur sévérité.

Il en est de même pour les « risques potentiels » (infarctus du myocarde, événements thromboemboliques artériels et myocardiques, événements thromboemboliques veineux, hypertension artérielle, hémorragie non oculaire, protéinurie, altération du flux sanguin rétinien, glaucome et augmentation prolongée de la pression intraoculaire).

Pour les « autres risques » (trou maculaire, vascularite, dépression), aucun élément n'a permis de mettre en évidence de lien avec LUCENTIS.

Le taux de notification de protéinurie est resté bas.

Les événements indésirables rapportés pour 71 cas lors d'un traitement bilatéral ont été similaires à ceux observés lors d'un traitement unilatéral.

Parmi les 20 cas de surdosage rapportés, 7 ont été suivis d'événements du type perte de vision transitoire ou diminution de l'acuité visuelle, augmentation de la pression intraoculaire, dégénérescence maculaire, douleur oculaire, hémorragie oculaire.

Pour douze cas il s'agissait d'injections réalisées selon un schéma inapproprié (intervalle entre 2 injections < 1 mois).

Dans 9 cas, des événements oculaires ou pas d'événements ont été rapportés et dans 2 cas des événements systémiques ont été rapportés : 1 cas d'embolie systémique 6-9 mois après l'injection chez un hypertendu et 1 cas de décès par défaillance multi viscérale chez un patient porteur d'une tumeur intestinale.

Dans le dernier PSUR (N°9), du 1^{er} juillet 2011 au 30 juin 2012, il n'y a pas eu de nouveau risque identifié dont l'imputabilité au traitement par ranibizumab ait été établie et la fréquence des événements indésirables surveillés par le PGR n'a pas été modifiée.

7.2.4 Modifications du RCP (voir détail en annexe)

Modifications sur la base des données disponibles à 2 ans (variation du 27 octobre 2008) :

- Ajouts d'effets indésirables classés comme fréquents et peu fréquents :

Affections oculaires : **affection vitréenne, cataracte sous-capsulaire, hémorragie au point d'injection, conjonctivite allergique, sécrétions oculaires, photopsie, douleur palpébrale, hyphéma, synéchie de l'iris, dépôts cornéens, douleur au point d'injection, irritation au point d'injection, sensation intraoculaire anormale, déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.**

Affections cutanées : **réactions cutanées de type allergique (rash, urticaire, prurit, érythème)**

Infections et infestations : **rhino-pharyngite**

Affections du système immunitaire : **hypersensibilité**

Affections psychiatriques : **anxiété**

- Suppressions :

Affections oculaires : Inflammation intra-oculaire, fibrose sous-rétinienne, exsudats rétiens, réactions au point d'injection, maculopathie, kératite ponctuée superficielle (remplacement par kératite ponctuée), phénomène de dellen, affection du vitré, cataracte nucléaire, glaucome par fermeture de l'angle,

Affections cutanées : kératose lichénoïde

Affections musculo-squelettiques : dorsalgie

Infections et infestations : bronchite

Affections respiratoires thoraciques : sifflements, augmentation de la sécrétion des voies aériennes supérieures.

Affections vasculaires : hypertension artérielle/augmentation de la pression artérielles

Affections hématologiques et du système lymphatique : fibrillation auriculaire

Le paragraphe concernant la mise en évidence d'un lien entre LUCENTIS et la survenue d'événements thromboemboliques tels que définis par l' « Antiplatelet Trialists' Collaboration » sur la base des résultats à 1 an a été supprimé.

Dans le paragraphe relatif aux effets indésirables liés à la classe des anti-VEGF, une mention a été ajoutée pour préciser qu'un taux d'incidence faible d'événements thromboemboliques artériels a été observé dans les essais mais qu'aucune différence majeure n'a été constatée entre les groupes de traitement.

Le paragraphe « Surdosage » a été actualisé suite aux données de pharmacovigilance sur les cas observés dans les études et après commercialisation précisant les effets associés : augmentation de la pression intraoculaire, cécité temporaire, baisse de l'acuité visuelle, œdème cornéen, douleurs cornéennes et douleurs oculaires.

Dans le paragraphe « Mises en garde et précautions d'emploi », un paragraphe a été ajouté sur le risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien associé aux anti-VEGF (variation du 20 août 2010) :

« Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien lors du traitement de la DMLA néovasculaire par un agent anti-VEGF incluent un

décollement étendu et/ou profond de l'épithélium pigmentaire rétinien. La prudence est de rigueur lors de l'instauration d'un traitement par LUCENTIS chez des patients présentant ces facteurs de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien. »

Lors des extensions d'indication dans l'OMD (variation du 6 janvier 2011) et les occlusions veineuses rétinienne (variation du 27 mai 2011), il a été précisé que le profil de tolérance était similaire à celui observé dans la DMLA.

Des Mises en garde et précautions d'emploi ont été ajoutées pour les patients atteints d'OMD et d'OVR.

OMD :

- risque potentiel d'exposition systémique accrue avec augmentation du risque de développer une hypersensibilité qui ne peut être exclue ;
- Populations avec données limitées : OMD chez les patients ayant un diabète de type 1 ;
- Absence de données : patients ayant précédemment reçu des injections intravitréennes, ayant des infections systémiques actives, une rétinopathie diabétique proliférante ou des pathologies oculaires concomitantes telles que décollement de la rétine ou trou maculaire, patients diabétiques avec un taux d'Hb1c > 12 % et ayant une hypertension non contrôlée, patients avec antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire.

OVR :

- données limitées : patients ayant des antécédents d'OVR et patients ayant une forme ischémique d'OBVR ou d'OVCR
- le traitement n'est pas recommandé chez les patients ayant une OVR associée à des signes cliniques d'ischémie ayant entraîné une perte irréversible de la vision.

Un paragraphe a été également ajouté aux « Mises en garde et précautions d'emploi », sur le risque d'élévations de la pression intraoculaire (variation du 27 mai 2011) :

« Des élévations transitoires de la pression intraoculaire (PIO) ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection de Lucentis. Des élévations prolongées de la PIO ont également été observées (voir rubrique 4.8). La pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée. »

07.3 Données d'utilisation/de prescription

7.3.1 Etudes observationnelle dans la DMLA

Le laboratoire a fourni 4 études observationnelles : LUEUR (données Novartis), LUMIERE¹⁸, Cohen (2009)¹⁹ et Querques (2010)²⁰.

L'étude LUEUR a été réalisée à la demande de la Commission de la transparence et du CEPS.

Les études Cohen (2009) et Querques (2010) ne seront pas détaillées ci-après dans la mesure où il s'agit d'études monocentriques.

¹⁸ Querques G, Azrya S, Martinelli D, Berboucha E, Feldman A, Pece A, Coscas G, Soubrane G, Souied EH. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. Br J Ophthalmol. 2010 Mar;94(3):292-6.

¹⁹ Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S, Delahaye-Mazza C, Guiberteau B, Quentel G. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. Am J Ophthalmol. 2009 Sep;148(3):409-13.

²⁰ Querques G, Azrya S, Martinelli D, Berboucha E, Feldman A, Pece A, Coscas G, Soubrane G, Souied EH. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. Br J Ophthalmol. 2010 Mar;94(3):292-6.

► Etude LUEUR

Pour répondre aux demandes d'étude de la Commission de la transparence (avis du 28 mars 2007) et du CEPS, le laboratoire a mis en place une étude observationnelle, prospective, multicentrique, en France métropolitaine, portant sur une cohorte de patients ayant une DMLA néovasculaire ou traités par LUCENTIS quelle qu'en soit l'indication. Cette étude comporte deux volets :

- un volet transversal, destiné à décrire les caractéristiques des patients et de leur prise en charge thérapeutique (1000 à 1100 patients prévus au protocole, 1042 patients inclus de juillet 2008 à juin 2009)
- un volet longitudinal (suivi total prévu = 4 ans) incluant les patients atteints de DMLA néovasculaire et traités par LUCENTIS ou MACUGEN, dont l'objectif principal était de décrire l'évolution de l'acuité visuelle à 2 ans (500 patients prévus, 534 patients inclus).

Les 72 centres actifs ont inclus 1042 patients dans le volet transversal, parmi lesquels 1 patient a été inclus à tort (ne répondant pas aux critères d'inclusion).

Sur les 1041 patients éligibles, 1019 (97,9 %) étaient atteints de DMLA néovasculaire et 22 (2,1%) étaient traités par LUCENTIS pour d'autres pathologies (6 œdèmes maculaires diabétiques, 5 myopies, 6 occlusions de la veine centrale de la rétine, 2 stries angioïdes, 3 autres indications).

Concernant la prise en charge antérieure, 42,9 % des yeux atteints de DMLA néovasculaire avaient été traités uniquement par LUCENTIS, 24,4 % par LUCENTIS associé à d'autres traitements, 15,8 % par d'autres traitements à l'exclusion de LUCENTIS et 19,9 % n'avaient jamais été traités.

Lors de la visite d'inclusion, un traitement par LUCENTIS a été décidé pour 46,3 % des yeux atteints de DMLA néovasculaire, d'autres traitements hors LUCENTIS pour 4% des yeux et aucun traitement pour 49,7% des yeux. Les anti-VEGF AVASTIN et MACUGEN ont été prescrits pour 2,1 % et 0,6 % des yeux.

Sur les 534 patients inclus dans le volet longitudinal, 517 ont été analysés. Les raisons d'exclusion de l'analyse étaient : l'absence totale de suivi pour 7 patients (ni questionnaire patient, ni consultation), l'absence de traitement par LUCENTIS au cours de suivi pour 6 patients naïfs à l'inclusion (traitement programmé mais pas débuté), traitement à l'inclusion par MACUGEN pour 4 patients.

La durée moyenne du suivi dans l'étude des patients analysés était de $22,87 \pm 4,09$ mois. 16 décès (3,1 %) ont été déclarés au cours du suivi, 5 patients ont retiré leur consentement et 1 patient a été déclaré « perdu de vue » par son médecin. Sur les 494 patients restants, 443 (89,7 %) ont eu une visite à M24. Pas d'information concernant le statut vital des 10,3% de patients sans visite à M24.

Parmi les 517 patients analysés, seuls 80 (15,5 %) étaient naïfs de LUCENTIS et 50 (9,7 %) étaient similaires aux études pivots (naïfs de tout traitement antérieur et ayant un score ETDRS entre 25 et 70 lettres avant initiation de LUCENTIS dans l'œil traité).

206 patients (39,8 %) avaient une DMLA bilatérale à l'inclusion, dont 75 (36,4 % des patients avec atteinte bilatérale) avaient les deux yeux traités par LUCENTIS.

Au total, 592 yeux ont été inclus dans l'analyse (population d'analyse « yeux ») dont 90 yeux naïfs de LUCENTIS et 59 yeux similaires aux études pivots.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Il s'agissait de femmes dans 62 % des cas. L'âge moyen à l'inclusion était de 78 ans, 32 % étaient fumeurs ou anciens fumeurs. Une cataracte importante non opérée était rapportée pour 8,7 % des patients. Ces caractéristiques sont comparables à celles observées pour les patients naïfs de LUCENTIS et ceux similaires aux études pivots.

L'acuité visuelle moyenne des yeux inclus était de 55 ± 21 lettres ETDRS pour l'ensemble des yeux. Bien qu'ayant été diagnostiqués en moyenne plus récemment (7 mois pour les yeux naïfs versus 16 mois pour l'ensemble des yeux), les yeux initiant LUCENTIS à l'inclusion avaient une acuité visuelle plus faible (46 ± 20 lettres). Ces données étaient comparables aux acuités visuelles moyennes à l'inclusion dans les essais MARINA (54 ± 13 lettres), ANCHOR (47 ± 13 lettres) et PIER (54 ± 16 lettres). 26 yeux (4,4 %) avaient avec une acuité visuelle < 15 lettres à l'inclusion.

Conditions d'utilisation

Les conditions d'initiation de traitement par LUCENTIS telles que définies dans la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT) sont globalement bien respectées : les yeux dont le traitement a été initié à l'inclusion présentent majoritairement des néovascularisations rétrofovéolaires (78 %), une acuité visuelle comprise entre 25 et 70 lettres ETDRS (77 %) et tous les yeux présentent une lésion inférieure à 12 diamètres papillaires.

La phase d'induction recommandée de 3 injections espacées de moins de 35 jours n'est en pratique pas réalisée. Près d'un tiers des patients naïfs ont moins de 3 injections (31,3 %) lors de la première année de traitement et 7,5 % des patients ont une seule injection. Le délai moyen entre la 1^{ère} et la 2^{ème} injections d'induction est de 54 jours (médiane = 35) et le délai moyen entre la 2^{ème} et la 3^{ème} injections d'induction est de 100 jours (médiane = 42).

Le nombre moyen de consultations de surveillance est de 6 consultations au cours de la 1^{ère} année de suivi et de 4 consultations au cours de la 2^{ème} année de suivi.

Evolution de l'acuité visuelle à 2 ans

Le pourcentage de succès thérapeutique (perte de moins de 15 lettres à 2 ans) observé en vie réelle est de 75,8 % des yeux analysés et 76,4 % des yeux naïfs de LUCENTIS à l'inclusion versus 82 % dans l'étude PIER (essai clinique avec schéma posologique proche du RCP). Si on considère les données manquantes comme des échecs (15 % de données manquantes à 2 ans), le taux de succès sur l'ensemble des yeux analysés est de 66 %.

L'acuité visuelle reste stable à 2 ans avec une variation moyenne de -0,62 lettres (IC_{95%} [-5,51 ; 4,26]) pour les yeux initiant LUCENTIS (15 % de données manquantes). Un quart des yeux naïfs de LUCENTIS (26 %) et 13,5 % de l'ensemble de la population ont une amélioration de plus de 15 lettres à 2 ans.

Le modèle de régression logistique recherchant les facteurs prédictifs de l'échec thérapeutique (perte ≥ 15 lettres) a été mis en évidence une augmentation significative du risque d'échec avec l'âge (âge en classe de 5 ans centré sur 75 ans, OR = 1,2 [1,02 ; 1,41], $p = 0,03$). L'acuité visuelle initiale < 30 (vs > 30) était associée à un moindre taux d'échecs à 2 ans (OR = 0,34 [0,11 ; 1,04], $p = 0,06$) (tendance, non significative). Le maintien de l'efficacité du traitement au cours du temps (un des objectifs de l'étude) n'a pas été étudié, l'ancienneté du traitement par LUCENTIS n'ayant pas été testée dans le modèle.

La vision fonctionnelle moyenne des patients a faiblement diminué au cours des 2 ans de suivi de l'étude (score VFQ-25 moyen à l'inclusion : 75,6 points, évolution moyenne : $-4,83 \pm 14,88$ points sur 2 ans (données disponibles pour 89,6 % des patients)). Le score EQ-5D, peu sensible à de faibles variations de la vision, est resté stable au cours des 2 ans de suivi (0,82 à l'inclusion et 0,79 à 2 ans) (données disponibles pour 86,7 % des patients).

Sécurité du traitement

Six patients naïfs de LUCENTIS (6,6 %) sont décédés au cours du suivi. Aucun de ces décès n'a été suspecté par l'investigateur d'être lié au traitement par LUCENTIS.

Six effets indésirables graves suspectés d'être liés au traitement par LUCENTIS ont été déclarés dans l'étude (hypertension oculaire, hernie de l'iris, trabéculéctomie, insuffisance coronaire, infarctus du myocarde et embolie pulmonaire) et concernaient 4 patients (0,7 %). Ces EIGs ont entraîné le décès chez 2 patients (infarctus du myocarde et embolie pulmonaire).

► Etude LUMIERE²¹

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique décrivant l'évolution de l'acuité visuelle des patients atteints de DMLA néovasculaire et traités par LUCENTIS dans les conditions réelles en France métropolitaine.

Seize centres ont inclus 551 patients analysables qui avaient débuté un traitement puis avaient été traités par LUCENTIS pendant une durée d'au moins 12 mois pour une DMLA néovasculaire.

Cette étude a montré que le gain moyen d'acuité visuelle après 12 mois de traitement par LUCENTIS était de $3,2 \pm 14,8$ lettres.

Cependant, moins de 40% des patients ont bénéficié d'une phase d'induction (3 premières injections tous les 30 +/- 7 jours) et pas un seul patient n'a eu un suivi mensuel strict sur les 12 mois (c'est-à-dire visites effectuées tous les 30 jours +/- 7 jours). Seuls 4,4% des patients ont bénéficié d'un suivi « régulier » (visites effectuées tous les 37 jours +/- 14 jours). Chaque patient a été suivi en moyenne 8,6 fois ($\pm 2,0$) dont $5,7 \pm 1,6$ à partir du 3^{ème} mois. Durant les 12 mois de l'étude, les patients ont eu, en moyenne, $5,1 \pm 2,1$ traitements par LUCENTIS (dont $2,5 \pm 1,9$ à partir du 3^{ème} mois).

A 12 mois, le gain d'acuité visuelle était de $3,2 \pm 14,8$ lettres, sans qu'il y ait de différence selon que le patient ait bénéficié ou non d'une phase d'induction. En revanche, le gain d'acuité visuelle à 3 mois était en moyenne de $5,3 \pm 11,9$ lettres et était plus important dans le groupe bénéficiant d'une induction ($6,7 \pm 13,1$ lettres) que dans celui n'en bénéficiant pas ($4,3 \pm 10,9$ lettres, $p = 0,065$). Le pourcentage de patients ayant eu un gain de 15 lettres ou plus à 12 mois a été de 19,6%.

Comme l'étude LUEUR, cette étude a montré une insuffisance de suivi des patients et le non-respect de la phase d'induction par 3 injections mensuelles consécutives qui pourraient expliquer une efficacité qui paraît plus faible que dans les études cliniques.

7.3.2 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobil annuel août 2012), LUCENTIS a fait l'objet de 22.000 prescriptions en médecine de ville. Dans ce cadre, cette spécialité a été prescrite dans la DMLA (66 %), les examens des yeux et de la vision (30% %) et dans des occlusions vasculaires rétiniennes (4 %).

²¹ Oubraham H, Cohen S-Y, Malbrel C, Mimoun G, Zourdani A. Lumiere : evolution of visual acuity in patients with wet AMD treated with ranibizumab in current practice, ARVO congress, May 2011.

07.4 Résumé & discussion

DMLA

Les données des études cliniques retenues dans cette évaluation sont :

- résultats à 2 ans des études pivots (schéma d'administration mensuel) :
 - étude randomisée en double aveugle ayant comparé le ranibizumab 0,3 et 0,5 mg au placebo (injections simulées) (PIER)
 - étude randomisée en double aveugle ayant comparé le ranibizumab 0,3 et 0,5 mg à la photothérapie dynamique (PDT) par vertéporfine (ANCHOR)
- études ayant comparé le schéma mensuel à d'autres schémas d'administration :
 - étude de non-infériorité randomisée en double aveugle ayant comparé pendant 24 mois le schéma mensuel au schéma trimestriel (EXCITE)
 - étude de non-infériorité, randomisée en double aveugle ayant comparé pendant 24 mois le schéma mensuel au schéma adapté à l'évolution de l'acuité visuelle (schéma PRN) après 3 injections mensuelles consécutives (HARBOR)
 - étude randomisée en double aveugle ayant comparé pendant 24 mois le ranibizumab 0,3 mg au ranibizumab 0,5 mg, au schéma PRN après 3 injections mensuelles consécutives (SAILOR)
- études versus un autre anti-VEGF : le bévacizumab
 - étude de non-infériorité randomisée en simple aveugle ayant comparé pendant 24 mois le bévacizumab au ranibizumab 0,5 mg selon le schéma mensuel ou PRN après une 1^{ère} injection (CATT)
 - étude de non-infériorité randomisée en double aveugle ayant comparé pendant 24 mois le bévacizumab au ranibizumab 0,5 mg selon le schéma mensuel ou PRN après 3 injections mensuelles consécutives (IVAN)
- étude randomisée en double aveugle ayant comparé pendant 12 mois l'association ranibizumab 0,5 mg/PDT par vertéporfine au ranibizumab 0,5 mg (DENALI)
- études de suivi à long terme : phases d'extension au cours desquelles tous les patients ont été traités par ranibizumab 0,5 mg selon un schéma PRN et où l'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire :
 - étude d'extension de 24 mois des études pivots MARINA et ANCHOR et de l'étude FOCUS (HORIZON)
 - étude d'extension des études EXCITE et SUSTAIN (SECURE) :
- études observationnelles : étude prospective LUEUR (demandée par la Commission de la transparence et le CEPS) et étude rétrospective LUMIERE.

Les études initiales ANCHOR et MARINA, ont évalué l'efficacité du ranibizumab en injections intravitréennes mensuelles. L'étude PIER a évalué un schéma de 3 injections mensuelles suivies d'injections trimestrielles. Le schéma d'administration actuellement validé par l'AMM est un schéma qui s'adapte au cas par cas en fonction de l'évolution de l'acuité visuelle (schéma PRN). Il consiste en une injection mensuelle jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle mesurée lors de trois évaluations mensuelles consécutives. En cas de nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à la DMLA néovasculaire constatée lors d'un contrôle mensuel, le traitement doit être réinstauré selon les mêmes modalités. Dans la majorité des études, les doses 0,3 et 0,5 mg de ranibizumab ont été évaluées, seule la dose de 0,5 mg a été retenue dans l'AMM.

Les nouvelles études ont utilisé le schéma mensuel et des schémas du type PRN mais qui différaient de celui validé par l'AMM. En effet, les patients ont été traités selon le schéma PRN après avoir reçu 1 seule injection ou après 3 injections mensuelles consécutives avec des critères de retraitement variables d'une étude à l'autre, l'AMM actuelle ne retenant que le critère de baisse d'acuité visuelle due à la DMLA. Par conséquent, aucune étude clinique n'a évalué strictement le schéma posologique validé par l'AMM. Celui-ci repose sur un travail de modélisation à partir des

données disponibles. Ce modèle a été validé en simulant l'impact d'un traitement mensuel et d'une stratégie de retraitement en cas de perte d'acuité visuelle de plus de 5 lettres et en comparant ces résultats à ceux des études cliniques MARINA et ANCHOR (traitement mensuel) et SUSTAIN (stratégie de retraitement). Le modèle prédit que selon la posologie recommandée dans le 1^{er} RCP, l'acuité visuelle médiane atteindra un maximum au mois 3 puis diminuera ensuite d'environ 0,25 lettre par mois. Par contre, avec le schéma de retraitement individualisé en 3 étapes (induction jusqu'à stabilisation, suivi, retraitement), l'acuité visuelle médiane augmentera jusqu'au mois 5 d'environ +6 lettres puis diminuera de 0,003 lettres par mois environ.

Dans ses recommandations très récentes (juin 2012), la HAS va au-delà du seul critère de baisse d'acuité visuelle et recommande de pratiquer une injection par mois pendant 3 mois consécutifs (intervalle entre 2 injections \geq 4 semaines) complétée par une phase de suivi durant laquelle il est recommandé d'examiner les patients toutes les 4 semaines et d'effectuer :

- une mesure de l'acuité visuelle par ETDRS ;
- un examen du fond d'oeil et/ou rétinographies ;
- une tomographie en cohérence optique.

Une angiographie à la fluorescéine peut être réalisée si nécessaire

Il est recommandé de refaire une injection de ranibizumab après les 3 premières injections dans les cas suivants :

- persistance de signes d'activité de la lésion néovasculaire, avec ou sans baisse d'acuité visuelle ;
- la lésion continue à répondre aux traitements répétés ;
- pas de contre-indication à la poursuite du traitement.

Au cours de la phase de suivi, une nouvelle injection peut être proposée en l'absence de signes d'activité néovasculaire si les tentatives précédentes de suspendre le traitement ou d'allonger l'intervalle de réinjection ont conduit à des récurrences néovasculaires.

Dans l'étude PIER le ranibizumab 0,3 et 0,5 mg a été comparé à des injections simulées avec un schéma de 3 injections mensuelles suivies d'injections trimestrielles. A 12 mois, les résultats paraissent moins bons que dans les études utilisant le schéma mensuel. En effet, si le pourcentage de patients ayant stabilisé leur acuité visuelle était similaire à celui des études utilisant le schéma mensuel (de l'ordre de 90 %), le pourcentage de patients ayant un gain d'acuité visuel \geq 15 lettres ETDRS était plus faible (13 % contre environ 30-40 % avec le schéma mensuel, le pourcentage étant de 9,5 % avec les injections simulées dans l'étude PIER et de 4,5 % dans l'étude MARINA).

Après 12 mois de traitement, les patients des 3 groupes sont passés progressivement à un schéma mensuel d'injection du ranibizumab à la dose de 0,5 mg. A l'issue de la deuxième période (1 an supplémentaire), l'acuité visuelle est restée stable dans le groupe traité initialement par 0,5 mg de ranibizumab alors qu'elle a diminué de 21 lettres dans le groupe ayant reçu initialement les injections simulées.

Dans l'étude ANCHOR, le ranibizumab 0,3 et 0,5 mg en injections mensuelles avait été comparé à la PDT par vertéporfine. Après 12 mois, le ranibizumab 0,5 mg avait montré sa supériorité par rapport à la vertéporfine en termes de pourcentage de patients ayant perdu <15 lettres (96,4 % versus 64,3 %) et de pourcentage de patients ayant eu un gain \geq 15 lettres (40,3 % versus 5,6 %). Dans la 2^{ème} année d'étude, tous les patients du groupe vertéporfine ont été traités par ranibizumab 0,3 mg mais la supériorité du ranibizumab 0,5 mg sur la vertéporfine constatée à la 1^{ère} année a persisté.

Dans l'étude HARBOR qui a comparé, pendant 12 mois, 2 doses de ranibizumab 0,5 mg et 2 mg (non conforme à l'AMM) en injections mensuelles ou selon le schéma PRN suivant 3 injections mensuelles, le ranibizumab 0,5 mg a amélioré la MAVC de + 10,1 lettres avec les injections mensuelles et de +8,2 lettres avec le schéma PRN. La non-infériorité n'a pas été démontrée sur la base d'un seuil de non-infériorité de 4 lettres mais dans une analyse a posteriori, avec un seuil de non-infériorité de 5 lettres qui correspond au seuil de pertinence clinique.

Dans l'étude CATT la non-infériorité a été démontrée à 12 mois entre le ranibizumab 0,5 mg en injections mensuelles et avec le schéma PRN avec un seuil de non-infériorité de 5 lettres (variation de la MAVC de +8,5 lettres avec les injections mensuelles et +6,8 lettres avec le schéma PRN).

Dans les études SAILOR et SUSTAIN le schéma PRN suivant 3 injections mensuelles a été utilisé sans comparaison au schéma mensuel. Dans l'étude SAILOR, chez les patients traités par ranibizumab 0,5 mg, après une petite amélioration de l'ordre de 6-7 lettres observée à 3 mois, la MAVC a diminué pour revenir pratiquement à la valeur initiale (2,3 lettres). Des résultats similaires ont été observés dans l'étude SUSTAIN avec le ranibizumab 0,3 mg puis 0,5 mg. Ces résultats, paraissent moins bons que ceux des études précédentes, mais ne permettent pas de conclure sur le niveau d'efficacité du schéma PRN en raison de la faible qualité méthodologique de ces études non comparatives dans lesquelles l'efficacité n'était pas l'objectif principal.

Au total, le schéma d'administration mensuel a un niveau d'efficacité important. Toutefois ce schéma est contraignant et difficile à réaliser en pratique. D'autres schémas d'administration, dits « à la demande » ou schéma PRN, permettant un nombre plus faible d'injections ont été évalués. Dans l'ensemble, ces schémas ont montré leur efficacité pour stabiliser ou améliorer l'acuité visuelle. Le schéma PRN le plus souvent étudié est celui faisant suite à 3 injections mensuelles consécutives, les critères de retraitement étant variables d'une étude à l'autre et pouvant combiner des critères de baisse d'acuité visuelle, d'examen à l'OCT ou à l'angiographie à la fluorescéine. L'étude CATT avec le ranibizumab 0,5 mg a montré la non-infériorité du schéma PRN (après une 1^{ère} injection) par rapport au schéma mensuel.

Devant l'utilisation hors AMM d'un autre anti-VEGF, le bévacizumab (dont le ranibizumab est une fraction modifiée), des études académiques américaine (CATT) et anglaise (IVAN) ont été mises en place pour évaluer la non-infériorité du bévacizumab au ranibizumab. Une étude française (GEFAL²²) est également en cours. Cette étude a pour objectif de démontrer la non-infériorité du bévacizumab par rapport au ranibizumab en termes d'efficacité clinique à 12 mois sur l'acuité visuelle de patients atteints de DMLA néovasculaire rétrofovolaire. Il est à noter que le bévacizumab est actuellement commercialisé sous une forme galénique (solution à diluer pour perfusion) non adaptée à une utilisation en ophtalmologie.

Dans l'étude CATT, après 12 mois de traitement la non-infériorité du bévacizumab 1,25 mg a été démontrée par rapport au ranibizumab 0,5 mg pour l'administration mensuelle et pour le schéma PRN (dès la 1^{ère} injection, ce qui diffère du schéma actuellement recommandé) avec un seuil de non-infériorité de 5 lettres en termes de variation de la MAVC (schéma mensuel : +8,5 lettres avec le ranibizumab versus +8,0 lettres avec le bévacizumab ; schéma PRN : +6,8 lettres versus +5,9 lettres).

Dans l'étude IVAN, les résultats à 24 mois pour l'analyse de la non-infériorité du bévacizumab au ranibizumab sur la variation de la MAVC (critère principal de jugement) ne sont pas encore disponibles.

Dans l'étude DENALI, chez des patients atteints de DMLA exsudative à NVC visible ou occulte, la non-infériorité de l'association ranibizumab + vertéporfine n'a pas été démontrée par rapport au ranibizumab seul. L'ajout de vertéporfine au ranibizumab ne semble pas améliorer l'efficacité du ranibizumab, ce qui pourrait s'expliquer par l'inclusion de patients avec des NVC occultes qui ont été retirés de l'indication de l'AMM. Afin de conclure sur l'intérêt d'associer la vertéporfine au ranibizumab, il aurait été souhaitable de comparer l'association à la vertéporfine seule et au ranibizumab seul.

²² Groupe d'Evaluation Français Avastin *versus* Lucentis

Dans son avis initial, la Commission de la transparence avait souhaité disposer de données à long terme afin de vérifier le maintien de l'efficacité.

Le laboratoire a fourni deux études de suivi à long terme permettant d'avoir un recul de 4 ans d'utilisation continue dans l'étude HORIZON et de 3 à 4 ans dans l'étude SECURE. Ces études avaient pour objectif principal l'évaluation de la tolérance à long terme, l'efficacité était un critère de jugement secondaire. Dans ces phases d'extension tous les patients ont été traités par ranibizumab, par conséquent, il n'y a pas de comparaison possible à un placebo ou à la vertéporfine (patients issus de l'étude ANCHOR).

L'étude HORIZON est une phase d'extension de 2 ans des études MARINA, ANCHOR et FOCUS ayant comparé pendant 2 ans l'association ranibizumab/vertéporfine à la vertéporfine seule

L'étude a été arrêtée prématurément après l'obtention de l'AMM. Chez les patients traités par ranibizumab dès les études initiales, la MAVC moyenne a diminué de 7,5 lettres par rapport à l'entrée dans l'étude de suivi.

L'étude SECURE, réalisée à la demande de l'EMA, est une phase d'extension de 2 ans des études EXCITE (2 ans) et SUSTAIN (1 an). Après une amélioration de la MAVC au cours de la 1^{ère} phase des études (variation de +5 lettres), la MAVC a diminué progressivement pour retrouver la valeur basale des études initiales (variation de +0,4 lettre).

Par conséquent, bien que la méthodologie de ces études ne soit pas optimale (études de suivi ouvertes, sans bras placebo, variabilité des schémas d'administration, des durées de traitement, suivi insuffisants patients, arrêt prématuré de l'étude HORIZON), les résultats de ces phases de suivi suggèrent une diminution du gain visuel des 1^{ères} années de traitement par ranibizumab après 3 ou 4 ans de traitement.

Afin de répondre aux interrogations de la Commission de la transparence et du CEPS sur les conditions de traitement par LUCENTIS en pratique réelle et le maintien de l'efficacité et de la tolérance à long terme, le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle LUEUR qui prévoit un suivi des patients pendant 4 ans. Actuellement, seuls les résultats à 2 ans sont disponibles (critère principal de l'étude). En pratique réelle, le niveau d'efficacité de LUCENTIS paraît plus faible que dans les études cliniques avec un pourcentage d'yeux (ensemble des yeux analysés) ayant perdu moins de 15 lettres à 2 ans de 75,8 % %, comparé aux 82 % obtenus dans l'étude PIER ayant utilisé un schéma thérapeutique proche du RCP.

Ce pourcentage a été plus élevé pour les yeux naïfs de LUCENTIS à l'entrée dans l'étude (76,4 %) et plus faible pour l'ensemble des yeux analysés lorsque l'on considère les données manquantes comme des échecs (15 % de données manquantes à 2 ans) avec une valeur de 66%. L'acuité visuelle est restée stable pendant 2 ans avec une variation moyenne de -0,62 lettres (IC_{95%} [-5,51 ; 4,26]) pour les yeux débutant LUCENTIS (15 % de données manquantes). Un quart des yeux naïfs de LUCENTIS (26 %) et 13,5 % de l'ensemble de la population ont une amélioration de plus de 15 lettres à 2 ans, cette dernière valeur étant proche de ce qui a été observé dans l'étude PIER (8,5 %) au cours de laquelle les patients ont été traités selon un schéma trimestriel après 3 premières injections mensuelles consécutives. Dans l'étude ANCHOR ayant utilisé un schéma mensuel, le pourcentage de patients ayant eu un gain \geq 15 lettres s'était maintenu à une valeur de 40 % chez les patients traités par ranibizumab pendant 2 ans.

Par ailleurs, les résultats ont montré que si les conditions de mise sous traitement décrites dans la Fiche d'Information Thérapeutique de LUCENTIS ont été globalement bien respectées, il apparaît que le suivi mensuel des patients n'est pas respecté (en moyen 6 consultations de suivi au cours de la 1^{ère} année et 5 au cours de la 2^{ème} année), ce qui reflète une sous-surveillance des patients et certainement un sous-traitement qui pourraient expliquer un niveau d'efficacité plus faible en pratique réelle.

La phase d'induction actuellement recommandée de 3 injections espacées de moins de 35 jours n'est en pratique pas réalisée. Près d'un tiers des patients naïfs ont moins de 3 injections (31,3 %)

lors de la première année de traitement et 7,5 % des patients ont une seule injection. Le délai moyen entre la 1^{ère} et la 2^{ème} injection d'induction est de 54 jours (médiane = 35) et le délai moyen entre la 2^{ème} et la 3^{ème} injection d'induction est de 100 jours (médiane = 42).

Des résultats similaires ont été observés dans l'étude rétrospective multicentrique LUMIERE réalisée en France métropolitaine ayant inclus 551 patients traités par LUENTIS pour une DMLA exsudative pendant au moins 12 mois.

Cette étude a montré que le gain moyen d'acuité visuelle après 12 mois de traitement par LUCENTIS était de $3,2 \pm 14,8$ lettres. Le pourcentage de patients ayant eu un gain de 15 lettres ou plus à 12 mois a été de 19,6 %. Cependant, moins de 40 % des patients ont bénéficié d'une phase d'induction (3 premières injections tous les 30 +/- 7 jours) et pas un seul patient n'a eu un suivi mensuel strict sur les 12 mois (c'est-à-dire visites effectuées tous les 30 jours +/- 7 jours). Seuls 4,4 % des patients ont bénéficié d'un suivi « régulier » (visites effectuées tous les 37 jours +/- 14 jours). Chaque patient a été suivi en moyenne 8,6 fois ($\pm 2,0$) dont $5,7 \pm 1,6$ à partir du 3^{ème} mois. Durant les 12 mois de l'étude, les patients ont eu, en moyenne, $5,1 \pm 2,1$ traitements par LUCENTIS (dont $2,5 \pm 1,9$ à partir du 3^{ème} mois).

OMD

Lors de l'inscription initiale, le laboratoire avait fourni une étude de phase II versus placebo (étude RESOLVE randomisée en double aveugle) ayant montré, après 12 mois de traitement, la supériorité du ranibizumab 0,5 mg à des injections simulées chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD. Les injections étaient administrées selon un schéma PRN, après 3 injections mensuelles consécutives, avec des critères de retraitement basés sur l'acuité visuelle, l'épaisseur centrale de la rétine et la présence d'œdème. La variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale était de +6,4 lettres ETDRS avec le ranibizumab versus -0,1 lettre avec les injections simulées ($p = 0,004$).

Par ailleurs, l'efficacité du ranibizumab en association au laser avait été démontrée dans cette indication dans deux études de phase III (randomisées en double aveugle) après 12 mois de traitement :

- dans l'étude RESTORE, la variation moyenne de la MAVC du mois 1 à 12 était de +6,1 lettres avec le ranibizumab 0,5 mg, de +5,9 lettres avec l'association ranibizumab + laser et de 0,8 lettre avec le laser seul ($p < 0,0001$) ;
- dans l'étude DCRnet, la variation moyenne de la MAVC dans les groupes associant le ranibizumab au laser par rapport au laser seul était de +5,8 lettres (association au laser concomitant) et de +6,0 lettres (association au laser différé). Cette étude doit être prolongée à 5 ans, ces résultats s'étant maintenus après 2 ans de traitement.

Dans son précédent avis, la Commission de la transparence avait souhaité disposer de données à plus long terme.

Pour répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a fourni des résultats complémentaires à 2 ans de l'étude DCRnet (nombre de patients analysés plus important), les résultats d'une phase d'extension de 2 ans de l'étude RESTORE, une nouvelle étude en association au laser (étude REVEAL).

Dans l'étude RESTORE, les patients ont poursuivi leurs traitements respectifs au cours de la phase d'extension de 2 ans, excepté les patients du groupe laser en monothérapie qui ont reçu aussi du ranibizumab. Les résultats de la 1^{ère} année d'extension (soit 2 ans de traitement au total) sont actuellement disponibles : la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur basale dans l'étude initiale a été de +7,9 lettres avec le ranibizumab en monothérapie et de +6,7 lettres avec l'association ranibizumab + laser.

Les résultats à 2 ans de l'étude DCRnet ont montré le maintien de l'efficacité de l'association ranibizumab + laser concomitant ou différé par rapport au laser seul.

La variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été statistiquement plus importante ($p < 0,001$) dans les groupes ranibizumab associé au laser que dans le groupe laser +

IVT simulée : +7 lettres (ranibizumab + laser concomitant), +9 lettres (ranibizumab + laser différé) versus +3 lettres (laser + IVT simulée).

Le pourcentage d'yeux ayant un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres dans le groupe ranibizumab + laser concomitant (29 %) et dans le groupe ranibizumab + laser différé (28 %) a été supérieur à celui observé dans le groupe laser + IVT simulée (18 %).

De même, le pourcentage de yeux ayant perdu < 15 lettres est resté stable après 2 ans (données chiffrées non fournies).

Dans la nouvelle étude REVEAL (randomisée en double aveugle, non publiée), des variations moyennes de la MAVC similaires à celles observées dans les autres études ayant évalué l'association du laser au ranibizumab ont été observées à 1 an : +6,6 lettres avec le ranibizumab seul, +6,4 lettres avec le ranibizumab en association au laser et +1,8 lettres avec le laser seul.

Au total, ces nouvelles données dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD obtenues après 2 ans de traitement ont confirmé les résultats précédemment observés à 1 an pour le ranibizumab en monothérapie ou à 2 ans en association avec le laser et ont montré le maintien de leur efficacité après 2 ans de traitement.

OBVR et OVCR

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie dans cette indication.

Tolérance

De nombreux événements indésirables ont été observés sous ranibizumab comprenant des effets oculaires, notamment ceux liés à l'injection intravitréenne, et des effets systémiques en particulier ceux liés à la classe des anti-VEGF. Leur fréquence et leur sévérité est variable (voir RCP). Le profil de tolérance du ranibizumab est le même dans l'ensemble des indications.

Le plan de gestion des risques (PGR) prévoit la surveillance d'un certain nombre d'effets indésirables oculaires et des effets potentiellement liés à la classe des anti-VEGF :

- risques identifiés : endophtalmie, inflammation intraoculaire, déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine, déchirure de la rétine, décollement de la rétine, augmentation transitoire de la pression intraoculaire, cataracte traumatique, hémorragie intravitréenne et réaction d'hypersensibilité ;
- risques potentiels : infarctus du myocarde, événements thromboemboliques artériels et myocardiques, événements thromboemboliques veineux, hypertension artérielle, hémorragie non oculaire, protéinurie, altération du flux sanguin rétinien, glaucome et augmentation prolongée de la pression intraoculaire.

Les données de pharmacovigilance (recul de 5 ans depuis la mise sur le marché) n'ont pas montré de modification de la fréquence de ces événements indésirables. De plus, aucun lien entre le ranibizumab et les événements thromboemboliques artériels n'ont été mis en évidence.

Pour les autres risques surveillés par le PGR (trou maculaire, vascularite et dépression), aucun lien de causalité n'a été établi avec le ranibizumab.

Dans ses avis précédents, la Commission avait émis le souhait de disposer de données de tolérance à long terme

Des études de tolérance ont été réalisées dans la DMLA et l'OMD.

Dans la DMLA, les études SAILOR et SUSTAIN ont évalué la tolérance d'1 an de traitement ranibizumab en schéma mensuel et PRN. Dans l'étude HORIZON, les patients issus des études MARINA, ANCHOR et FOCUS ont été suivis pendant 2 années supplémentaires soit une exposition totale de 4 ans.

Dans ces études, les événements indésirables observés ont été conformes à ceux mentionnés dans le RCP. Dans l'étude HORIZON ayant le recul d'utilisation du ranibizumab le plus long, les

effets indésirables oculaires ont été peu nombreux (3,8 %), principalement une augmentation de la pression intraoculaire (1,5 %), une myodésopsie (1,1 %) et une inflammation intraoculaire (0,8 %).

Les événements indésirables potentiellement liés à l'inhibition du VEGF ont été : hypertension (10,6 %), événements thromboemboliques artériels (7,6 %) et hémorragie non oculaire (6,7 %).

L'étude ATT a comparé le ranibizumab au bévacizumab pendant 2 ans. Le profil de tolérance a été similaire avec ces deux molécules excepté une fréquence qui est apparue plus importante avec le bévacizumab pour le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave et les troubles gastro-intestinaux. Toutefois, ces résultats de tolérance issus d'une seule étude et d'une analyse secondaire ne peuvent permettre de conclure sur la comparaison entre ranibizumab et bévacizumab en termes de tolérance. Les données définitives de l'étude IVAN et celles de l'étude GEFAL apporteront un éclairage supplémentaire sur cette question.

Dans l'OMD, les patients de l'étude RESTORE ont inclus une phase de suivi de la tolérance d'1 an après une 1^{ère} année de traitement. Les événements indésirables observés ont été conformes à ceux mentionnés dans le RCP.

La rubrique « Effets indésirables » du RCP a été actualisées en termes de nature et fréquence des effets indésirables pour intégrer les données de pharmacovigilance issues des études cliniques et de la commercialisation de LUCENTIS.

Les effets indésirables suivants ont été ajoutés : affection vitréenne, cataracte sous-capsulaire, hémorragie au point d'injection, conjonctivite allergique, sécrétions oculaires, photopsie, douleur palpébrale, hyphéma, synéchie de l'iris, dépôts cornéens, douleur au point d'injection, irritation au point d'injection, sensation intraoculaire anormale, déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, réactions cutanées de type allergique (rash, urticaire, prurit, érythème, rhino-pharyngite, hypersensibilité, anxiété).

Les endophtalmies qui constituaient un risque potentiellement important lors de la mise sur le marché, car liées à la procédure d'injection que tous les ophtalmologistes ne maîtrisaient pas et grave dans son évolution car pouvant conduire à la perte de l'œil, sont considérées actuellement comme des effets indésirables peu fréquents.

Des Mises en garde et précautions d'emploi ont été ajoutées :

- pour toutes les indications : élévations transitoires et prolongées de la pression intraoculaire
- pour la DMLA : facteurs de risque à une déchirure de l'épithélium pigmentaire lors d'un traitement par anti-VEGF
- pour l'OMD :
 - risque d'hypersensibilité liée au risque potentiel d'une exposition systémique accrue
 - populations avec données limitées
 - populations avec absence de données
- pour les OVR :
 - populations avec données limitées
- traitement non recommandé dans les formes ischémiques

08 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

DMLA

Selon les dernières recommandations de la HAS (juin 2012) sur la prise en charge de la DMLA²³, dès que le diagnostic de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire est posé, il est recommandé d'instaurer le plus précocement possible (< 10 jours) un traitement par anti-VEGF par voie intravitréenne, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial.

La photothérapie dynamique (PTD) utilisant la vertéporphine (VISUDYNE) ne constitue plus le traitement de première intention la DMLA exsudative avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible. Elle peut être utilisée en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF et dans certaines formes cliniques en combinaison aux anti-VEGF (vasculopathie polypoïdale par exemple). VISUDYNE n'est plus indiqué dans la DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne occulte.

Actuellement, le pegaptanib (MACUGEN) et le ranibizumab (LUCENTIS) sont les deux anti-VEGF ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire (humide, exsudative) de la DMLA ». Le bévacizumab (AVASTIN) est utilisé en dehors du cadre de son AMM.

Bien que le pegaptanib et le ranibizumab n'aient pas été comparés dans une étude clinique, l'efficacité du pegaptanib en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain d'acuité visuelle supérieur ou égal à 15 lettres semble plus faible que celle du ranibizumab. En pratique, le pegaptanib est très peu prescrit.

LUCENTIS est un traitement de première intention dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à la DMLA exsudative rétrofovéolaire.

La HAS recommande de pratiquer une injection par mois pendant 3 mois consécutifs (intervalle entre 2 injections ≥ 4 semaines) complétée par une phase de suivi durant laquelle il est recommandé d'effectuer toutes les 4 semaines :

- une mesure de l'acuité visuelle par ETDRS ;
- un examen du fond d'œil et/ou rétinographies ;
- une tomographie en cohérence optique.

Une angiographie à la fluorescéine peut être réalisée si nécessaire.

Après les 3 premières injections Il est recommandé de refaire une injection de ranibizumab dans les cas suivants :

- persistance de signes d'activité de la lésion néovasculaire, avec ou sans baisse d'acuité visuelle ;
- la lésion continue à répondre aux traitements répétés ;
- pas de contre-indication à la poursuite du traitement.

Au cours de la phase de suivi, une nouvelle injection peut être proposée en l'absence de signes d'activité néovasculaire si les tentatives précédentes de suspendre le traitement ou d'allonger l'intervalle de réinjection ont conduit à des récurrences néovasculaires.

²³ Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. HAS (juin 2012). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1311607/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-dmla

OMD

L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Le maintien de l'équilibre glycémique²⁴ et tensionnel²⁵ permet de réduire le risque de survenue d'un œdème maculaire.

La photocoagulation au laser est le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité pour réduire la baisse d'acuité visuelle consécutive à l'œdème maculaire diabétique. Elle ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Il existe deux techniques de photocoagulation au laser de l'œdème maculaire diabétique :

- la photocoagulation focale dirigée vers les lésions focales responsables de l'œdème (microanévrisme et/ou vaisseaux sanguins spécifiques)
- la photocoagulation en « quinconce » périfovéolaire non confluyente (dite « en grille ») pour le traitement de l'œdème maculaire diffus.

Le traitement par laser est efficace dans les formes focales.

Lorsque les lésions sont proches du centre de la macula, les bénéfices attendus de ce traitement doivent être mis en balance avec les complications possibles : scotomes paracentraux, impacts fovéolaires accidentels, néovascularisations développées à partir d'une cicatrice de photocoagulation. En raison de ces effets secondaires, le nombre de retraitements doit être limité.

Selon les recommandations de l'ETDRS²⁶, tous les patients avec un œdème maculaire cliniquement significatif doivent être traités par laser quelle que soit leur acuité visuelle pour limiter la progression de l'œdème maculaire.

Un œdème cliniquement significatif est défini par l'un des 3 critères suivants :

- épaissement rétinien et/ou exsudats atteignant le centre de la macula
- épaissement rétinien et/ou exsudats situés à moins de 500 µm du centre de la macula mais ne l'atteignant pas
- épaissement rétinien ayant une surface de 1 diamètre papillaire (DP) ou plus, situé au moins en partie à moins de 1 DP du centre de la macula.

Le traitement chirurgical par vitrectomie est indiqué pour les cas rares de d'œdème maculaire tractionnel induit par la contraction de la membrane hyaloïdienne prémaculaire épaissie et condensée.

En l'absence de données à long terme sur l'utilisation du ranibizumab en monothérapie et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, le traitement par photocoagulation au laser reste le traitement de référence.

Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proche du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab doit être instauré lorsque l'acuité visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, tel que cela est pratiqué pour la photocoagulation au laser, et uniquement si la prise en charge du diabète a été optimisée.

En l'absence de données spécifiques, LUCENTIS n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses.

²⁴ DCCT – The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86

²⁵ UK Prospective Diabetes Study Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13

²⁶ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1: Photocoagulation for diabetic macular edema, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Arch. Ophthalmol 1985;103(12):1796-1806.

La place du ranibizumab reste à préciser en cas d'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.

OBVR et OVCR

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

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

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

La dexaméthasone en implant intravitréen (OZURDEX) a une AMM dans le traitement des patients adultes ayant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse ou de la veine centrale de la rétine. C'est un traitement de première intention.

Divers médicaments sont utilisés hors AMM par voie systémique sans avoir été évalués dans le cadre d'études cliniques.

La triamcinolone retard (KENACORT retard) est utilisée hors AMM en injection intravitréenne. Sa formulation non adaptée à la voie intravitréenne et comporte un conservateur qui expose à des réactions locales à type de pseudo-endophtalmies. Les autres complications sont la cataracte quasi constante après deux injections et l'hypertonie oculaire.

D'autres thérapeutiques sont utilisées :

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

LUCENTIS est comme OZURDEX un traitement de première intention de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine. En l'absence de donnée de comparaison directe entre LUCENTIS et OZURDEX, le choix de l'un ou l'autre de ces médicaments se fera en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections mensuelles dans le cas de LUCENTIS, la présence du cristallin et l'existence d'un glaucome en raison du risque d'hypertension intraoculaire accru et de cataracte avec OZURDEX, seront des critères importants à prendre en compte pour l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements.

Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écartier les formes ischémiques qui ne sont pas des indications de LUCENTIS. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique étant possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller.

L'absence d'amélioration de l'acuité visuelle lors de 3 injections consécutives mensuelles justifie l'arrêt du traitement.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission conclut :

09.1 Service Médical Rendu

DMLA

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

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

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

Le ranibizumab est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques moins efficaces (MACUGEN, VISUDYNE).

► Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par la DMLA exsudative de type rétrofovéolaire est modéré.

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

Au vu des données disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes, il est attendu un impact modéré de LUCENTIS sur la morbidité liée à la DMLA, en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement.

Les résultats de l'étude observationnelle LUEUR ont confirmé l'efficacité (perte de moins de 15 lettres ETDRS) à 2 ans de Lucentis dans la DMLA en pratique courante.

La spécialité LUCENTIS permet d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est rendu par la spécialité LUCENTIS. Cet intérêt est **modéré**.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste important dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.

OMD

L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

La photocoagulation au laser est le traitement de référence de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. En l'absence, de données à long terme et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, LUCENTIS est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

Il existe une alternative thérapeutique : la photocoagulation au laser dans les formes focales.

■ Intérêt de santé publique :

La rétinopathie diabétique constitue une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés^{27,28}. L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5% des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire²⁹. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.

Le fardeau de l'œdème maculaire tient à la baisse d'acuité visuelle et aux incapacités et à la dégradation de la qualité de vie qu'elle engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le fardeau de santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré.

La réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète, l'amélioration du dépistage et du traitement des affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 55 et 66 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique 2007-2011).

Au vu des données disponibles, un impact faible est attendu de la spécialité LUCENTIS par rapport à la photocoagulation au laser sur la morbidité liée à l'OMD (en termes d'amélioration de l'acuité visuelle essentiellement) et sur la qualité de vie des patients traités. Cet impact est toutefois jugé modéré dans la sous-population de patients ne pouvant bénéficier d'un traitement par laser.

Cependant, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète ;
- de l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes, de la nécessité de réinjections fréquentes et des interrogations sur les critères du retraitement ;
- de l'insuffisance de données chez le patient diabétique mal contrôlé.

Par ailleurs, il est attendu un impact sur l'organisation des soins en raison d'un suivi en consultation très régulier des patients conditionné par leur mobilité.

²⁷ Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. *Diabetologia* 2002;45(12):1617-34.

²⁸ Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350(1):48-58.

²⁹ Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French Population. *Diabetes Metab* 2009; 35 (6): 431-8.

La spécialité LUCENTIS devrait, malgré tout, être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS dans cette indication. Cet intérêt est **faible**.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

- Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste **important** chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.
- Il reste **insuffisant** dans les autres cas.

OBVR et OVCR

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

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

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe une alternative thérapeutique médicamenteuse (OZURDEX).

■ Intérêt de santé publique :

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

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

Au vu des données disponibles, à court terme, un impact modéré de la spécialité LUCENTIS est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement.

En l'absence de donnée disponible, l'impact de LUCENTIS sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est pas quantifiable.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique est discutable, du fait notamment d'incertitudes les modalités de prise en charge (en particulier sur la réalisation recommandée d'une angiographie avant traitement), sur le nombre d'injections optimal et sur les critères de retraitement.

Cependant, la spécialité LUCENTIS pourrait toutefois être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS dans cette indication. Cet intérêt est **faible**.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

- DMLA :

Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) de LUCENTIS 10 mg/ml est maintenue dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.

- OMD :

Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) de LUCENTIS 10 mg/ml est maintenue dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

- OBVR et OVCR :

Compte tenu de l'absence de nouvelles données, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) de LUCENTIS 10 mg/ml par rapport à OZURDEX est maintenue dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.

La Commission donne un **avis favorable** au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

- Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.
- Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffus ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisé.
- Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).

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

▸ **Conditionnements**

Le 28 février 2008, la Commission avait donné un avis favorable à l'inscription d'un nouveau conditionnement en flacon de 0,23 ml de solution contenant 2,3 mg de ranibizumab en remplacement du conditionnement initial en flacon de 0,3 ml de solution contenant 3 mg de ranibizumab.

La commission considère, cependant, que le conditionnement en flacon de 0,23 ml n'est toujours pas adapté aux conditions de prescriptions qui nécessitent le prélèvement de 0,05 ml et réitère sa recommandation pour un conditionnement mieux adapté tel qu'une seringue pré-remplie.

▸ **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception

▸ **Demandes de données**

La Commission est en attente des résultats des études observationnelles demandées précédemment dans les indications du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD et de la baisse d'acuité visuelle secondaire à une OBVR ou une OVCR.

ANNEXE 1 : Modifications du RCP de LUCENTIS 10 mg/ml solution injectable depuis le 22 janvier 2007

Texte surligné en **jaune** : texte ajouté

Texte ~~barré~~ : texte supprimé

Texte surligné en **vert** : changement de fréquence des effets indésirables

| | Version initiale du 22 janvier 2007 | Rectificatif du 2 septembre 2011 |
|---|---|--|
| 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT | LUCENTIS 10 mg/ml solution injectable | LUCENTIS 10 mg/ml solution injectable |
| 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE | <p>Un ml contient 10 mg de ranibizumab. Chaque flacon contient 3,0 mg de ranibizumab dans 0,3 ml de solution.</p> <p>Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules d'<i>Escherichia coli</i> par la technologie de l'ADN recombinant.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> | <p>Un ml contient 10 mg de ranibizumab. Chaque flacon contient 2,3 mg de ranibizumab dans 0,23 ml de solution.</p> <p>Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules d'<i>Escherichia coli</i> par la technologie de l'ADN recombinant.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> |
| 3. FORME PHARMACEUTIQUE | <p>Solution injectable</p> <p>Solution aqueuse stérile, limpide, incolore à jaune pâle.</p> | <p>Solution injectable</p> <p>Solution aqueuse stérile, limpide, incolore à jaune pâle.</p> |
| 4.1 Indications thérapeutiques | LUCENTIS est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (voir rubrique 5.1). | <p>LUCENTIS est indiqué chez l'adulte dans:</p> <ul style="list-style-type: none"> • le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (voir rubrique 5.1). • le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) (voir rubrique 5.1). • le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) (voir rubrique 5.1). |
| 4.2 Posologie et mode d'administration | <p>Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.</p> <p>LUCENTIS doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.</p> <p>La dose recommandée de LUCENTIS est de 0,5 mg (0,05 ml).</p> <p>Le traitement par LUCENTIS commence par une phase d'induction avec 1 injection par mois pendant 3 mois consécutifs, suivie d'une phase de maintien au cours de laquelle l'acuité visuelle des patients sera contrôlée une fois par mois. Si le patient présente une perte d'acuité visuelle de plus de 5 lettres (échelle ETDRS ou équivalent d'une ligne sur l'échelle de Snellen), LUCENTIS doit être administré.</p> | <p>Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.</p> <p>LUCENTIS doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.</p> <p>Traitement de la DMLA néovasculaire</p> <p>Dans la DMLA néovasculaire, la dose recommandée de LUCENTIS est de 0,5 mg, administrée une fois par mois en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.</p> <p>Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.</p> | <p>mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le ranibizumab.</p> <p>Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.</p> <p>En cas de nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à la DMLA néovasculaire constatée lors d'un contrôle, le traitement doit être réinstauré. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives (ceci impliquant un minimum de deux injections).</p> <p>L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.</p> <p><u>Traitement de la baisse visuelle due à l'OMD ou à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion veineuse rétinienne (OVR) (voir rubrique 5.1)</u></p> <p>La dose recommandée de LUCENTIS est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.</p> <p>Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le ranibizumab. Si aucune amélioration de l'acuité visuelle n'est constatée à l'issue d'une première série de trois injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée.</p> <p>Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.</p> <p>En cas de nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à l'OMD ou à l'œdème maculaire secondaire à l'OVR constatée lors d'un contrôle, le traitement doit être réinstauré. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives (ceci impliquant un minimum de deux injections). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.</p> <p><u>LUCENTIS et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR</u></p> <p>Des données concernant l'administration concomitante de LUCENTIS et d'une photocoagulation au laser sont disponibles (voir rubrique 5.1). Si les deux traitements sont réalisés le même jour, LUCENTIS doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser. LUCENTIS peut être administré aux patients ayant été traités précédemment par photocoagulation au laser.</p> <p>Mode d'administration</p> |
|--|---|--|

Comme pour tous les médicaments à usage parentéral, LUCENTIS doit être contrôlé visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration. Avant le traitement, le patient doit être informé qu'il doit s'auto-administrer un collyre antibactérien (4 fois par jour pendant 3 jours avant et après chaque injection). La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire). Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne (voir rubrique 4.4). La peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être désinfectées et une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre doivent être administrés avant l'injection.

~~Avant de prélever le contenu du flacon, la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon doit être désinfectée. L'aiguille-filtre de 5 µm doit être fixée sur la seringue de 1 ml. L'intégralité du contenu du flacon de LUCENTIS doit être prélevée en maintenant le flacon en position droite. L'aiguille-filtre doit être jetée après avoir prélevé le contenu du flacon et ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne. L'aiguille-filtre doit être remplacée par l'aiguille stérile pour pratiquer l'injection intravitréenne. Le surplus de solution doit être expulsé jusqu'à ce que l'extrémité du piston atteigne le trait marqué 0,05 ml sur la seringue.~~

L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitrénne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire. Le volume de 0,05 ml peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Groupes de patients particuliers

Insuffisance hépatique

Comme pour tous les médicaments à usage parentéral, LUCENTIS doit être contrôlé visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration.

Avant le traitement, le patient doit être informé qu'il doit s'auto-administrer un collyre antibactérien (4 fois par jour pendant 3 jours avant et après chaque injection).

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

Pour toute information concernant la préparation de LUCENTIS, voir rubrique 6.6.

L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitrénne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire. Le volume de 0,05 ml peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Groupes de patients particuliers

Insuffisance hépatique

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

| | | |
|---|--|---|
| | <p>LUCENTIS n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.</p> <p><i>Insuffisance rénale</i> Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).</p> <p><i>Enfants et adolescents</i> LUCENTIS ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent suite à un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité dans ces sous-groupes de patients.</p> <p><i>Patients âgés</i> Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.</p> <p><i>Origine ethnique</i> L'expérience avec ce traitement est limitée chez les personnes autres que celles d'origine Caucasienne.</p> | <p><i>Insuffisance rénale</i> Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).</p> <p>Population pédiatrique LUCENTIS ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent suite à un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité dans ces sous-groupes de patients.</p> <p><i>Patients âgés</i> Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée.</p> <p><i>Origine ethnique</i> L'expérience avec ce traitement est limitée chez les personnes autres que celles d'origine Caucasienne.</p> |
| 4.3 Contre-indications | <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée. Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère.</p> | <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée. Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère.</p> |
| 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi | <p>Le traitement par LUCENTIS doit être exclusivement administré par injection intravitréenne.</p> <p>Les injections intravitréennes, y compris celles de LUCENTIS, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements rhégmatoïdes de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes (voir rubrique 4.8). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration de LUCENTIS. De plus, les patients doivent être surveillés au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai.</p> <p>Des élévations de la pression intraoculaire ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection de LUCENTIS (voir rubrique 4.8). Par conséquent, la pression intraoculaire ainsi que la perfusion de</p> | <p>Le traitement par LUCENTIS doit être exclusivement administré par injection intravitréenne.</p> <p>Les injections intravitréennes, y compris celles de LUCENTIS, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements rhégmatoïdes de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes (voir rubrique 4.8). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration de LUCENTIS. De plus, les patients doivent être surveillés au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai.</p> <p>Des élévations transitoires de la pression intraoculaire (PIO) ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection de LUCENTIS. Des élévations prolongées de la PIO ont également été observées</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | <p>la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.</p> <p>La tolérance et l'efficacité du traitement par LUCENTIS administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. La mise en œuvre d'un traitement bilatéral de façon simultanée peut conduire à une exposition systémique accrue, susceptible d'augmenter le risque d'événements indésirables systémiques.</p> <p>Avec LUCENTIS, comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. En cas d'aggravation d'une inflammation intraoculaire, les patients doivent être informés de la nécessité de signaler cette aggravation dans la mesure où elle peut être un signe clinique de la formation d'anticorps intraoculaires.</p> <p>LUCENTIS n'a pas été étudié chez les patients ayant précédemment reçu des injections intravitréennes.</p> <p>LUCENTIS ne doit pas être administré simultanément à d'autres agents anti-VEGF (systémiques ou oculaires).</p> <p>Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être réitéré avant le prochain traitement prévu dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ; • pression intraoculaire \geq 30 mmHg ; • déchirure rétinienne ; • hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est supérieure ou égale à 50 % de la surface totale de la lésion ; • chirurgie intraoculaire effectuée au cours des 28 jours précédents ou prévue au cours des 28 jours à venir. | <p>(voir rubrique 4.8). La pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.</p> <p>La tolérance et l'efficacité du traitement par LUCENTIS administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. La mise en œuvre d'un traitement bilatéral de façon simultanée peut conduire à une exposition systémique accrue, susceptible d'augmenter le risque d'événements indésirables systémiques.</p> <p>Avec LUCENTIS, comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. Compte tenu du risque potentiel d'exposition systémique accrue chez les sujets ayant un OMD, une augmentation du risque de développer une hypersensibilité ne peut être exclue dans cette population de patients. En cas d'aggravation d'une inflammation intraoculaire, les patients doivent également être informés de la nécessité de signaler cette aggravation dans la mesure où elle peut être un signe clinique de la formation d'anticorps intraoculaires.</p> <p>LUCENTIS ne doit pas être administré simultanément à d'autres agents anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) systémiques ou oculaires.</p> <p>Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être réitéré avant le prochain traitement prévu dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ; • pression intraoculaire \geq 30 mmHg ; • déchirure rétinienne ; • hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est supérieure ou égale à 50 % de la surface totale de la lésion ; • chirurgie intraoculaire effectuée au cours des 28 jours précédents ou prévue au cours des 28 jours à venir. <p>Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien lors du traitement de la DMLA néovasculaire par un agent anti-VEGF incluent un décollement étendu et/ou profond de l'épithélium pigmentaire rétinien. La prudence est de rigueur lors de l'instauration d'un traitement par LUCENTIS chez des patients présentant ces facteurs de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.</p> |
|--|--|---|

| | | |
|--|---|---|
| | <p>Le traitement doit être arrêté chez les sujets présentant un décollement rhéomatogène de la rétine ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.</p> | <p>Le traitement doit être arrêté chez les sujets présentant un décollement rhéomatogène de la rétine ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.</p> <p>Les données concernant le traitement de patients présentant un OMD dû au diabète de type 1 sont limitées. LUCENTIS n'a pas été étudié chez les patients ayant précédemment reçu des injections intravitréennes, ni chez les patients présentant des infections systémiques actives, une rétinopathie diabétique proliférante ou des pathologies oculaires concomitantes telles que décollement de la rétine ou trou maculaire. Il n'existe pas non plus de données concernant le traitement par LUCENTIS chez les patients diabétiques dont le taux d'HbA1c est supérieur à 12 % et présentant une hypertension non contrôlée.</p> <p>Les données concernant la sécurité du traitement chez les patients atteints d'OMD et chez les patients atteints d'œdème maculaire dû à l'OVR et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire sont limitées. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients en raison du risque potentiel d'évènements thromboemboliques artériels après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) (voir rubrique 4.8).</p> <p>Les données concernant le traitement des patients ayant des antécédents d'OVR et des patients présentant une forme ischémique d'occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou d'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) sont limitées. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une OVR associée à des signes cliniques d'ischémie ayant entraîné une perte irréversible de la vision.</p> |
| <p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> | <p>Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée. Pour l'utilisation de LUCENTIS en association à la thérapie photodynamique (PDT) par la vertéporfine, voir rubrique 5.1.</p> | <p>Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée. Pour l'utilisation de LUCENTIS dans la DMLA néovasculaire en association à la thérapie photodynamique (PDT) par la vertéporfine, voir rubrique 5.1.</p> <p>Pour le traitement concomitant par photocoagulation au laser et LUCENTIS dans l'OMD et dans l'OBVR, voir rubriques 4.2 et 5.1.</p> |
| <p>4.6 Grossesse et allaitement</p> | <p><u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du ranibizumab chez la femme enceinte. Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal. L'exposition systémique au ranibizumab est attendue comme très faible après une administration oculaire, mais compte tenu de son mécanisme d'action, le ranibizumab doit être considéré</p> | <p><u>Femmes en âge d'avoir des enfants/Contraception chez les femmes</u> Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.</p> <p><u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du ranibizumab</p> |

| | | |
|---|---|--|
| | <p>comme potentiellement tératogène et embryo-/fœtotoxique. Par conséquent, le ranibizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice prévisible pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.</p> <p><u>Femmes en âge de procréer</u> Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.</p> <p><u>Allaitement</u> L'excrétion de LUCENTIS dans le lait maternel humain n'a pas été établie. L'allaitement n'est pas recommandé durant l'utilisation de LUCENTIS.</p> | <p>chez la femme enceinte. Les études chez le singe cynomolgus n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation ou le développement embryonnaire ou fœtal (voir rubrique 5.3). L'exposition systémique au ranibizumab est attendue comme très faible après une administration oculaire, mais compte tenu de son mécanisme d'action, le ranibizumab doit être considéré comme potentiellement tératogène et embryo-/fœtotoxique. Par conséquent, le ranibizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice prévisible pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes traitées par le ranibizumab qui envisagent une grossesse, il est recommandé d'attendre au moins 3 mois après la dernière administration de ranibizumab.</p> <p><u>Allaitement</u> On ne sait pas si LUCENTIS est excrété dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé durant l'utilisation de LUCENTIS.</p> |
| <p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> | <p>Le traitement par LUCENTIS peut entraîner des troubles visuels temporaires pouvant affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8). Les patients qui présentent de tels signes ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à la disparition de ces troubles visuels temporaires.</p> | <p>Le traitement par LUCENTIS peut entraîner des troubles visuels temporaires pouvant affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8). Les patients qui présentent de tels signes ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à la disparition de ces troubles visuels temporaires.</p> |
| <p>4.8 Effets indésirables</p> | <p>Au total, 1 323 patients ont été inclus dans les trois études de phase III. Au total, 859 patients ont eu au moins 12 mois d'exposition et 452 ont eu 24 mois d'exposition à LUCENTIS. 9 200 injections de LUCENTIS ont été administrées pendant la première année de traitement et plus de 13 000 injections si l'on inclut la seconde année de l'étude FVF2598g (MARINA). 440 patients ont été traités à la dose recommandée de 0,5 mg.</p> <p>Les événements indésirables graves liés à la procédure d'injection, survenus dans <0,1 % des injections intravitréennes, comprennent des endophtalmies, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les autres événements oculaires graves observés chez les patients traités par LUCENTIS, survenus chez <1 % des patients, comprennent des inflammations intraoculaires et des élévations de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les événements indésirables listés ci-dessous sont survenus à une incidence plus élevée (d'au moins 3 %) chez les patients traités par LUCENTIS 0,5 mg comparativement à ceux recevant le traitement</p> | <p><u>Population présentant une DMLA néovasculaire</u> Dans la DMLA néovasculaire, au total, 1 315 patients ont constitué la population d'évaluation de la tolérance dans les trois études de phase III avec 24 mois d'exposition à LUCENTIS et 440 patients ont été traités à la dose recommandée de 0,5 mg.</p> <p>Les événements indésirables graves liés à la procédure d'injection comprennent des endophtalmies, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les autres événements oculaires graves observés chez les patients traités par LUCENTIS comprennent des inflammations intraoculaires et des élévations de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les événements indésirables listés ci-dessous sont survenus à une</p> |

contrôle (injection simulée ou PDT par la vertéporfine) dans les trois études contrôlées de phase III FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) et FVF3192g (PIER). Ils ont donc été considérés comme des effets indésirables potentiels du médicament. Les données de tolérance décrites ci-dessous incluent également tous les événements indésirables suspectés d'être au moins potentiellement liés à la procédure d'injection ou au médicament chez les 440 patients (des 3 études combinées) traités par 0,5 mg.

Les événements indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : (très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la

incidence plus élevée (d'au moins 2 %) chez les patients traités par LUCENTIS 0,5 mg comparativement à ceux recevant le traitement contrôle (injection simulée ou PDT par la vertéporfine) dans les trois études contrôlées de phase III FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) et FVF3192g (PIER) dans la DMLA néovasculaire. Ils ont donc été considérés comme des effets indésirables potentiels du médicament. Les données de tolérance décrites ci-dessous incluent également tous les événements indésirables (chez au moins 0,5% des patients) suspectés d'être au moins potentiellement liés à la procédure d'injection ou au médicament chez les 440 patients atteints de DMLA néovasculaire (des 3 études combinées) traités par 0,5 mg.

Population présentant un OMD

La tolérance de LUCENTIS a été étudiée dans une étude contrôlée contre injections simulées d'une durée d'un an (RESOLVE) et dans une étude contrôlée contre photocoagulation au laser d'une durée d'un an (RESTORE) conduites respectivement chez 102 et 235 patients présentant une baisse visuelle due à un OMD et traités par ranibizumab (voir rubrique 5.1). Seul l'événement « infections des voies urinaires » a été classé dans la catégorie « Fréquents » du tableau d'effets indésirables ci-dessous ; alors que la fréquence et la sévérité des autres événements oculaires et non oculaires rapportés au cours des études RESOLVE et RESTORE ont été similaires à celles observées dans les études réalisées dans la DMLA néovasculaire.

Population présentant une OVR

La tolérance de LUCENTIS a été étudiée dans deux études d'une durée de 12 mois (BRAVO et CRUISE) conduites respectivement chez 264 et 261 patients traités par ranibizumab et présentant une baisse visuelle due respectivement à un œdème maculaire secondaire à une OBVR et à une OVCR, (voir rubrique 5.1). Les événements oculaires et non-oculaires observés dans les études BRAVO et CRUISE ont été rapportés avec une fréquence et une sévérité comparables à celles observées dans les études menées chez les patients présentant une DMLA néovasculaire.

Les événements indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de

| | | |
|--|---|---|
| | <p>base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p>Affections cardiaques <i>Peu fréquents</i> Fibrillation auriculaire</p> <p>Affections du système nerveux <i>Très fréquents</i> Céphalées</p> <p>Affections oculaires <i>Très fréquents</i> Hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, corps flottants vitréens, hémorragie rétinienne, augmentation de la pression intraoculaire, décollement du vitré, inflammation intraoculaire, irritation oculaire, cataracte, sensation de corps étranger dans l'œil, trouble visuel, blépharite, fibrose sous-rétinienne, hyperhémie oculaire, vision trouble/baisse d'acuité visuelle, sécheresse oculaire, hyalite</p> <p><i>Fréquents</i> Gêne oculaire, hyperhémie conjonctivale, opacification de la capsule postérieure, exsudats rétinien, réactions au point d'injection, secrétion lacrymale accrue, prurit oculaire, conjonctivite, maculopathie, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien</p> <p><i>Peu fréquents</i> Dégénérescence rétinienne, iritis, iridocyclite, kératite ponctuée superficielle, kératopathie, phénomène de dellen, stries cornéennes, affection de la rétine, affection du vitré, photophobie, cataracte nucléaire, effet Tyndall dans la chambre antérieure, abrasion de la cornée, glaucome par fermeture de l'angle, hémorragie vitréenne, uvéite, endophtalmie, décollement de la rétine, déchirure rétinienne, hémorragie oculaire, œdème palpébral, irritation palpébrale, cécité, œdème de la cornée, hypopyon</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <i>Peu fréquents</i> Toux, sifflements, augmentation de la sécrétion des voies aériennes supérieures</p> | <p>fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p>Infections et infestations <i>Très fréquents</i> Rhino-pharyngite <i>Fréquents</i> Infections des voies urinaires*</p> <p>Affections hématologiques et du système lymphatique <i>Fréquents</i> Anémie</p> <p>Affections du système immunitaire <i>Fréquents</i> Hypersensibilité</p> <p>Affections psychiatriques <i>Fréquents</i> Anxiété</p> <p>Affections du système nerveux <i>Très fréquents</i> Céphalées</p> <p>Affections oculaires <i>Très fréquents</i> Hyalite, décollement du vitré, hémorragie rétinienne, trouble visuel, douleur oculaire, corps flottants vitréens, hémorragie conjonctivale, irritation oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, secrétion lacrymale accrue, blépharite, sécheresse oculaire, hyperhémie oculaire, prurit oculaire.</p> <p><i>Fréquents</i> Dégénérescence rétinienne, affection de la rétine, décollement de la rétine, déchirure rétinienne, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, baisse de l'acuité visuelle, hémorragie vitréenne, affection vitréenne, uvéite, iritis, iridocyclite, cataracte, cataracte sous-capsulaire, opacification de la capsule postérieure, kératite ponctuée, abrasion de la cornée, effet Tyndall dans la chambre antérieure, vision trouble, hémorragie au point d'injection, hémorragie oculaire.</p> |
|--|---|---|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>Affections gastro-intestinales <i>Fréquents</i> Nausées</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>Peu fréquents</i> Kératose lichénoïde</p> <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques <i>Fréquents</i> Arthralgie, dorsalgie</p> <p>Infections et infestations <i>Fréquents</i> Bronchite, anémie</p> <p>Affections vasculaires <i>Très fréquents</i> Hypertension artérielle/ augmentation de la pression artérielle</p> <p>Un lien entre des événements thromboemboliques artériels, tels que définis par l'Antiplatelet Trialists' Collaboration, comprenant des décès vasculaires, des infarctus du myocarde non fatals, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques non fatals et des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques non fatals, et une exposition systémique à des inhibiteurs hautement puissants du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) a été mise en évidence. Lorsque les données à 1 an des trois études de phase III (MARINA, ANCHOR et PIER) ont été regroupées, l'incidence globale des événements thromboemboliques artériels a été plus élevée chez les patients traités par LUCENTIS 0,5 mg (2,5 %) que chez les patients du groupe contrôle (1,1 %). Cependant, au cours</p> | <p>conjonctivite, conjonctivite allergique, sécrétions oculaires, photopsie, photophobie, gêne oculaire, œdème palpébral, douleur palpébrale, hyperhémie conjonctivale.</p> <p><i>Peu fréquents</i> Cécité, endophtalmie, hypopyon, hyphéma, kératopathie, synéchie de l'iris, dépôts cornéens, œdème cornéen, stries cornéennes, douleur au point d'injection, irritation au point d'injection, sensation intraoculaire anormale, irritation palpébrale.</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <i>Fréquents</i> Toux</p> <p>Affections gastro-intestinales <i>Fréquents</i> Nausées</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>Fréquents</i> Réactions cutanées de type allergique (rash, urticaire, prurit, érythème)</p> <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques <i>Très fréquents</i> Arthralgie</p> <p>Investigations <i>Très fréquents</i> Augmentation de la pression intraoculaire</p> <p>* observé uniquement dans la population OMD</p> <p>Effets indésirables liés à la classe : au cours des études de phase III dans la DMLA néovasculaire, la fréquence globale des hémorragies non-oculaires, un effet indésirable potentiellement lié à l'inhibition systémique du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) était légèrement augmentée chez les patients traités par ranibizumab. Cependant, il n'existait aucune homogénéité parmi les différentes hémorragies. Il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne des inhibiteurs du VEGF. Un taux d'incidence faible d'événements thromboemboliques artériels a été observé dans les essais cliniques menés avec LUCENTIS chez les patients atteints de DMLA, d'OMD ou d'OVRA et aucune différence</p> |
|--|---|--|

| | | |
|---|---|--|
| | <p>de la seconde année de l'étude MARINA, la fréquence des événements thromboemboliques artériels a été comparable chez les patients traités par LUCENTIS 0,5 mg (2,6 %) et chez les patients du groupe contrôle (3,2 %).</p> | <p>majeure n'a été constatée entre les groupes traités par le ranibizumab comparativement aux groupes contrôles.</p> |
| <p>4.9 Surdosage</p> | <p>LUCENTIS devant être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes, le risque de surdosage est très faible. Seuls 2 cas de surdosage accidentels ont été rapportés au cours des essais cliniques. Un patient a reçu 1,2 mg de LUCENTIS au lieu de la dose prévue lors de la randomisation (0,3 mg) tandis que le second patient a été traité par 2,0 mg au lieu de 0,5 mg. Aucun effet indésirable n'a été associé à ces surdosages, à l'exception d'augmentations légères et transitoires de la pression intraoculaire. En cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et traitée si nécessaire par l'ophtalmologiste présent.</p> | <p>Des cas de surdosage accidentels ont été rapportés au cours des essais cliniques dans la DMLA néovasculaire et après la mise sur le marché. Les effets indésirables associés à ces cas étaient une augmentation de la pression intraoculaire, une cécité temporaire, une baisse de l'acuité visuelle, un œdème cornéen, des douleurs cornéennes et des douleurs oculaires. En cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et traitée si nécessaire par l'ophtalmologiste présent.</p> |
| <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> | <p>Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments ophtalmologiques, code ATC : S01LA04</p> <p>Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A). Il se lie avec une haute affinité aux isoformes du VEGF-A (p.ex. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ et VEGF₁₆₅), empêchant dès lors la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. La liaison du VEGF-A à ses récepteurs induit une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité vasculaire, tous ces facteurs étant considérés comme contribuant à la progression de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.</p> | <p>Classe pharmacothérapeutique : médicament contre la néovascularisation, code ATC : S01LA04</p> <p>Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A). Il se lie avec une haute affinité aux isoformes du VEGF-A (p.ex. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ et VEGF₁₆₅), empêchant dès lors la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. La liaison du VEGF-A à ses récepteurs induit une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité vasculaire, tous ces facteurs étant considérés comme contribuant à la progression de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou à la baisse de vision due soit à un œdème maculaire diabétique soit à un œdème maculaire secondaire à l'OVR.</p> |

La tolérance et l'efficacité cliniques de LUCENTIS ont été évaluées dans trois études randomisées, en double insu, contrôlées, comparativement à une injection simulée ou un traitement actif chez des patients atteints de DMLA néovasculaire. Au total, 1 323 patients (879 traités par un traitement actif et 444 par injection simulée) ont été inclus dans ces études.

Dans l'étude FVF2598g (MARINA), des patients atteints de DMLA au stade de néovascularisation choroïdienne (NVC) visible minoritaire (« minimally classic ») ou occulte pure ont reçu des injections intravitréennes mensuelles de LUCENTIS 0,3 mg ou 0,5 mg ou des injections simulées. Au total, 716 patients ont été inclus dans cette étude (injection simulée, 238 ; LUCENTIS 0,3 mg, 238 ; LUCENTIS 0,5 mg, 240). ~~Le suivi a été de 24 mois.~~

Dans l'étude FVF2587g (ANCHOR), des patients atteints de DMLA au stade de néovascularisation choroïdienne (NVC) à prédominance visible ont reçu soit : 1) des injections intravitréennes mensuelles de LUCENTIS 0,3 mg et une PDT simulée ; 2) des injections intravitréennes mensuelles de LUCENTIS 0,5 mg et une PDT simulée ; ou 3) des injections intravitréennes simulées et une PDT active par la vertéporfine. La PDT simulée ou active par la vertéporfine a été administrée avec l'injection initiale de LUCENTIS puis tous les 3 mois si l'angiographie à la fluorescéine montrait la persistance ou la réapparition d'une diffusion vasculaire. Au total, 423 patients ont été inclus dans cette étude (injection simulée, 143 ; LUCENTIS 0,3 mg, 140 ; LUCENTIS 0,5 mg, 140). Le suivi a été de 12 mois.

~~Dans les deux études, le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients ayant conservé leur vision, définie comme les patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle à 12 mois par rapport à l'acuité visuelle initiale. Presque tous les patients traités par LUCENTIS (environ 95 %) ont conservé leur acuité visuelle. 34 à 40 % des patients traités par LUCENTIS ont présenté une amélioration cliniquement significative de la vision, définie comme un gain d'au moins 15 lettres à 12 mois. La taille de la lésion n'a pas affecté les résultats de manière significative. D'une manière générale, les patients présentant une acuité visuelle faible (< 20/200) au début du traitement ont tiré bénéfice de celui-ci. En revanche, une DMLA néovasculaire ayant évolué en lésions caractérisées par une fibrose sous-rétinienne et une atrophie~~

Traitement de la DMLA néovasculaire

Dans la DMLA néovasculaire, la tolérance et l'efficacité cliniques de LUCENTIS ont été évaluées dans trois études randomisées **d'une durée de 24 mois**, en double insu, contrôlées, comparativement à une injection simulée ou un traitement actif chez des patients atteints de DMLA néovasculaire. Au total, 1 323 patients (879 traités par un traitement actif et 444 par injection simulée) ont été inclus dans ces études.

Dans l'étude FVF2598g (MARINA), 716 patients atteints de DMLA au stade de néovascularisation choroïdienne (NVC) visible minoritaire (« minimally classic ») ou occulte pure ont reçu des injections intravitréennes mensuelles de LUCENTIS 0,3 mg (n=238) ou 0,5 mg (n=240) ou des injections simulées (n=238).

Dans l'étude FVF2587g (ANCHOR), 423 patients atteints de DMLA au stade de néovascularisation choroïdienne (NVC) à prédominance visible ont reçu soit : 1) des injections intravitréennes mensuelles de LUCENTIS 0,3 mg et une PDT simulée (n=140) ; 2) des injections intravitréennes mensuelles de LUCENTIS 0,5 mg et une PDT simulée (n=140) ; ou 3) des injections intravitréennes simulées et une PDT active par la vertéporfine (n=143). La PDT, simulée ou active par la vertéporfine, a été administrée avec l'injection initiale de LUCENTIS puis tous les 3 mois si l'angiographie à la fluorescéine montrait la persistance ou la réapparition d'une diffusion vasculaire.

Les résultats principaux sont résumés dans les tableaux 1, 2 et dans la figure 1.

géographique à un stade avancé ne devrait pas répondre au traitement par LUCENTIS. Les résultats détaillés sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 1 Résultats à 12 mois et à 24 mois dans l'étude FVF2598g (MARINA)

Tableau 1 Résultats à 12 mois et à 24 mois dans l'étude FVF2598g (MARINA)

| Mesure du résultat | Mois | Injection simulée (n = 238) | Lucentis 0,5 mg (n = 240) |
|--|---------|-----------------------------|---------------------------|
| Perte < 15 lettres d'acuité visuelle (%) [‡] | Mois 12 | 62 % | 95 % |
| | Mois 24 | 53 % | 90 % |
| Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) [‡] | Mois 12 | 5 % | 34 % |
| | Mois 24 | 4 % | 33 % |
| Variation moyenne de l'acuité visuelle (lettres) (ET) [‡] | Mois 12 | -10,5 (16,6) | -7,2 (14,4) |
| | Mois 24 | -14,9 (18,7) | -6,6 (16,5) |

[‡]p < 0,01

Tableau 2 Résultats à 12 mois dans l'étude FVF2587g (ANCHOR)

| Mesure du résultat | PDT par la vertéporfine (n = 143) | Lucentis 0,5 mg (n = 140) |
|--|-----------------------------------|---------------------------|
| Perte < 15 lettres d'acuité visuelle (%) [‡] | 64 % | 96 % |
| Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) [‡] | 6 % | 40 % |
| Variation moyenne de l'acuité visuelle (lettres) (ET) [‡] | -9,5 (16,4) | +11,3 (14,6) |

[‡]p < 0,01

Figure 1 Variation moyenne de l'acuité visuelle à 24 mois dans l'étude FVF2598g (MARINA) et à 12 mois dans l'étude FVF2587g (ANCHOR), par rapport à l'acuité visuelle initiale

Tableau 1 Résultats à 12 mois et à 24 mois dans l'étude FVF2598g (MARINA)

Tableau 1 Résultats à 12 mois et à 24 mois dans l'étude FVF2598g (MARINA)

| Mesure du résultat | Mois | Injection simulée (n = 238) | Lucentis 0,5 mg (n = 240) |
|---|---------|-----------------------------|---------------------------|
| Perte < 15 lettres d'acuité visuelle (%) [‡] (conservation de la vision, critère principal) | Mois 12 | 62 % | 95 % |
| | Mois 24 | 53 % | 90 % |
| Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) [‡] | Mois 12 | 5 % | 34 % |
| | Mois 24 | 4 % | 33 % |
| Variation moyenne de l'acuité visuelle (lettres) (ET) [‡] | Mois 12 | -10,5 (16,6) | -7,2 (14,4) |
| | Mois 24 | -14,9 (18,7) | -6,6 (16,5) |

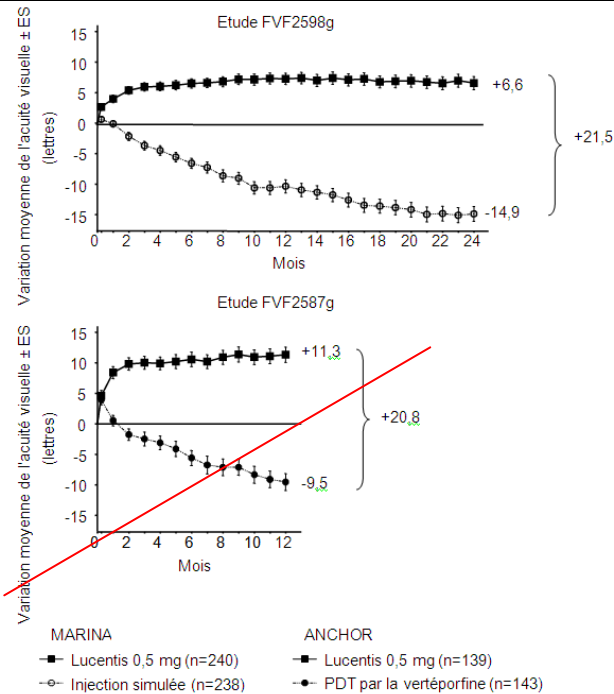
[‡]p < 0,01

Tableau 2 Résultats à 12 mois et à 24 mois dans l'étude FVF2587g (ANCHOR)

| Mesure du résultat | Mois | PDT par la vertéporfine (n = 143) | Lucentis 0,5 mg (n = 140) |
|---|---------|-----------------------------------|---------------------------|
| Perte < 15 lettres d'acuité visuelle (%) [‡] (conservation de la vision, critère principal) | Mois 12 | 64 % | 96 % |
| | Mois 24 | 66 % | 90 % |
| Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) [‡] | Mois 12 | 6 % | 40 % |
| | Mois 24 | 6 % | 41 % |
| Variation moyenne de l'acuité visuelle (lettres) (ET) [‡] | Mois 12 | -9,5 (16,4) | +11,3 (14,6) |
| | Mois 24 | -9,8 (17,6) | +10,7 (16,5) |

[‡]p < 0,01

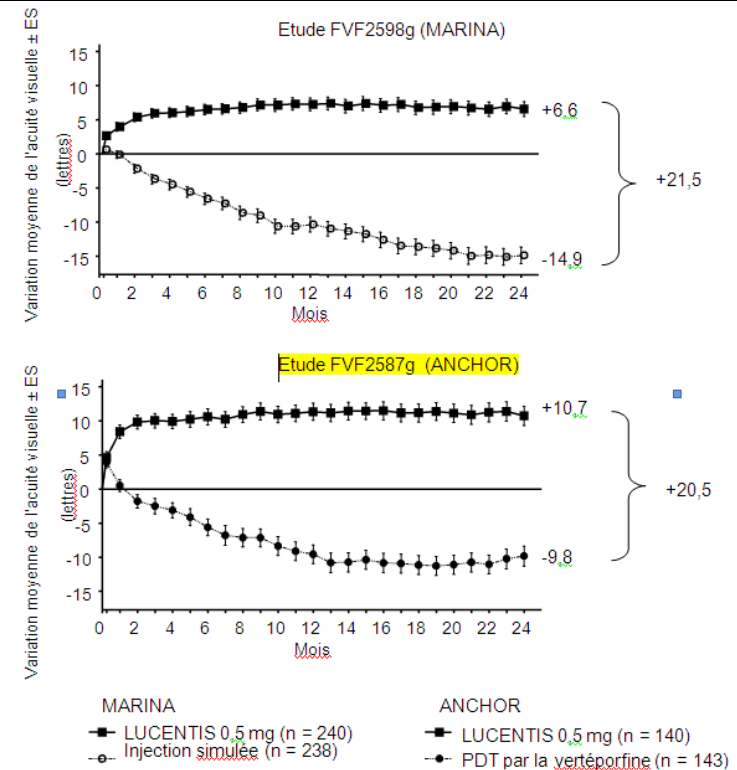
Figure 1 Variation moyenne de l'acuité visuelle à 24 mois dans l'étude FVF2598g (MARINA) et dans l'étude FVF2587g (ANCHOR), par rapport à l'acuité visuelle initiale



Les patients du groupe traité par LUCENTIS ont dans l'ensemble présenté une croissance à peine perceptible des lésions de NVC. Au mois 12, la variation moyenne de la surface totale des lésions de NVC était de 0,1-0,3 surface papillaire pour LUCENTIS versus 2,3-2,6 surfaces de disque pour les groupes contrôles.

L'utilisation de LUCENTIS au-delà de 24 mois n'a pas été étudiée.

L'étude FV3192g (PIER) est une étude randomisée de 2 ans, en double insu, contrôlée contre des injections simulées, destinée à évaluer la tolérance et l'efficacité de LUCENTIS chez des patients atteints de DMLA néovasculaire (79 % des patients avaient une DMLA visible minoritaire ou occulte, 21 % avaient une composante NVC à prédominance visible). Des données sont disponibles jusqu'à la fin du 12^{ème} mois. Les patients ont reçu des injections intravitréennes de LUCENTIS 0,3 mg ou 0,5 mg ou des injections simulées une fois par mois à raison de 3 doses consécutives, suivies d'une dose administrée une fois tous les 3 mois. Au total,



Les résultats des deux études montrent que la poursuite du traitement par ranibizumab peut également présenter un bénéfice chez les patients ayant perdu ≥ 15 lettres de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au cours de la première année de traitement.

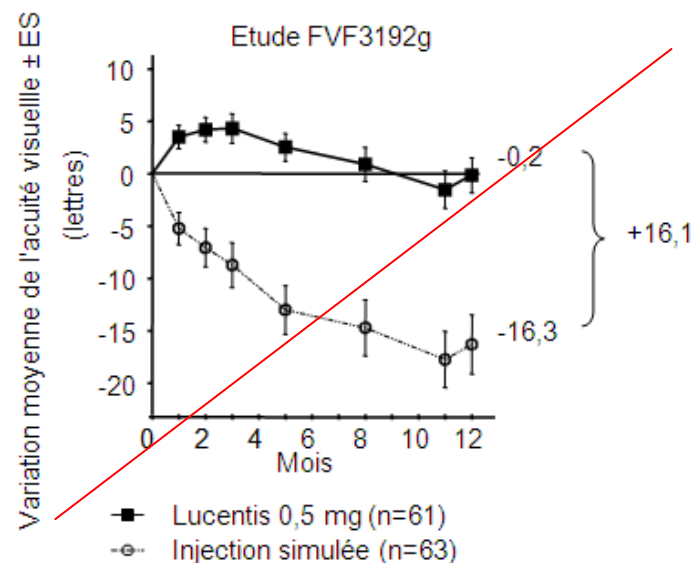
L'utilisation de LUCENTIS au-delà de 36 mois n'a pas été étudiée.

L'étude FV3192g (PIER) est une étude randomisée, en double insu, contrôlée contre des injections simulées, destinée à évaluer la tolérance et l'efficacité de LUCENTIS chez 184 patients présentant toutes les formes de DMLA néovasculaire. Les patients ont reçu des injections intravitréennes de LUCENTIS 0,3 mg (n=60) ou 0,5 mg (n=61) ou des injections simulées (n=63) une fois par mois à raison de 3 doses consécutives, suivies d'une dose administrée une fois

184 patients ont été inclus dans cette étude (LUCENTIS 0,3 mg, 60 ; LUCENTIS 0,5 mg, 61 ; injection simulée, 63) ; 171 (93 %) patients ont terminé les 12 mois de cette étude. Les patients traités par LUCENTIS dans l'étude PIER ont reçu en moyenne 6 traitements sur 6 traitements possibles entre le jour 0 et le 12ème mois.

Dans l'étude PIER, le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne de l'acuité visuelle à 12 mois par rapport à l'acuité visuelle initiale (voir Figure 2). Après une augmentation initiale de l'acuité visuelle (après l'administration des doses mensuelles), dans l'ensemble, les patients traités par une dose de LUCENTIS tous les 3 mois ont perdu de l'acuité visuelle, celle-ci revenant à la valeur initiale au mois 12. Dans l'étude PIER, presque tous les patients traités par LUCENTIS (90 %) avaient conservé leur acuité visuelle au mois 12.

Figure 2 — Variation moyenne de l'acuité visuelle à 12 mois dans l'étude FVF3192g (PIER) par rapport à l'acuité visuelle initiale



Les données préliminaires d'une étude en ouvert (PROTECT), dans

tous les 3 mois. A partir du mois 14 de l'étude, les patients recevant des injections simulées avaient la possibilité de recevoir LUCENTIS, et à partir du mois 19, la fréquence des traitements pouvait être augmentée. Les patients traités par LUCENTIS dans l'étude PIER ont reçu en moyenne 10 traitements.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne de l'acuité visuelle à 12 mois par rapport à l'acuité visuelle initiale. Après une augmentation initiale (suivant l'administration de doses mensuelles), l'acuité visuelle des patients a diminué en moyenne avec des administrations trimestrielles, pour revenir à la valeur initiale au mois 12 et cet effet a été conservé à 24 mois chez la plupart des patients traités par le ranibizumab (82 %). Des données recueillies chez un nombre limité de patients ayant été traités par LUCENTIS après avoir reçu des injections simulées pendant plus d'un an suggèrent qu'une initiation précoce du traitement serait associée à une meilleure préservation de l'acuité visuelle.

Les données d'une étude en ouvert (PROTECT), au cours de laquelle la tolérance d'une PDT par la vertéporfine et d'une administration de LUCENTIS 0,5 mg réalisée le même jour a été évaluée chez 32 patients suivis pendant 9 mois, ont montré une

laquelle la tolérance de l'administration d'une PDT par la vertéporfine et de LUCENTIS 0,5 mg, le même jour, a été évaluée, montrant que l'incidence de l'inflammation intraoculaire après la bithérapie initiale a été faible (2 patients sur 32, 6,3 %).

Dans les deux études MARINA et ANCHOR, l'amélioration de l'acuité visuelle observée avec LUCENTIS 0,5 mg à 12 mois s'est traduite par des bénéfices rapportés par le patient. Ils ont été estimés grâce aux trois sous-échelles du questionnaire de la fonction visuelle (VFQ-25) du National Eye Institute, qui étaient des critères secondaires d'évaluation d'efficacité pré-spécifiés (activités liées à la vision de près, activités liées à la vision de loin et dépendance relative à la vision). Dans l'étude MARINA, les trois scores se sont améliorés, en moyenne, chez les patients traités par LUCENTIS et se sont aggravés dans le groupe contrôle recevant les injections simulées. Dans l'étude ANCHOR, chez les patients sous PDT par la vertéporfine, les scores moyens pour les activités liées à la vision de près ou de loin se sont améliorés dans une proportion plus faible, tandis que la dépendance relative à la vision a augmenté. Toutes les différences entre les groupes LUCENTIS 0,5 mg et les deux groupes contrôles ont été statistiquement significatives et cliniquement pertinentes, avec des valeurs de p comprises entre 0,009 et $< 0,0001$. Dans l'étude MARINA, les différences se sont encore accrues à 24 mois comparativement au traitement par injections simulées ($p < 0,0001$ pour les trois sous-échelles).

incidence de l'inflammation intraoculaire après traitement initial de 6,3 % (2 patients sur 32).

Dans les deux études MARINA et ANCHOR, l'amélioration de l'acuité visuelle observée avec LUCENTIS 0,5 mg à 12 mois a été accompagnée de bénéfices rapportés par le patient. Ils ont été estimés grâce au questionnaire de la fonction visuelle (VFQ-25) du National Eye Institute. Les différences entre les groupes LUCENTIS 0,5 mg et les deux groupes contrôles ont été estimées avec des valeurs de p comprises entre 0,009 et $< 0,0001$.

Traitement de la baisse visuelle due à l'OMD

L'efficacité et la tolérance de LUCENTIS ont été évaluées au cours de deux études d'une durée de 12 mois, randomisées, en double insu, contrôlées comparativement à une injection simulée ou un traitement actif, conduites chez des patients présentant une baisse visuelle due à un œdème maculaire diabétique. Au total, 496 patients (336 patients recevant le traitement actif et 160 patients dans les groupes témoins) ont été inclus dans ces études. La majorité des patients inclus étaient des patients diabétiques de type 2 ; 28 patients traités par le ranibizumab étaient des patients diabétiques de type 1.

Dans l'étude de phase II D2201 (RESOLVE), 151 patients ont reçu des injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab (6 mg/ml, $n = 51$, 10 mg/ml, $n = 51$) ou des injections simulées ($n = 49$) jusqu'à ce que les critères prédéfinis d'arrêt du traitement soient atteints. La dose initiale de ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg) pouvait être doublée à tout moment au cours de l'étude après la première injection. Pendant l'étude, la photocoagulation au laser était autorisée comme traitement de secours à partir du troisième mois dans les deux groupes de traitement. L'étude comportait deux parties : une partie exploratoire (les 42 premiers patients évalués à 6 mois) et une partie de confirmation (les 109 autres patients évalués au douzième mois).

Les résultats principaux issus de la partie de confirmation de l'étude (2/3 des patients) sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 Résultats à 12 mois dans l'étude D2201 (RESOLVE) - Population totale de l'étude

| Résultat | Groupes ranibizumab combinés (n = 102) | Injections simulées (n=49) |
|---|--|----------------------------|
| Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport aux valeurs initiales [‡] (lettres) (ET) (critère principal) | +7,8 (7,72) | -0,1 (9,77) |
| Variation moyenne de la MAVC au mois 12 [‡] (lettres) (ET) | +10,3 (9,14) | -1,4 (14,16) |
| Gain ≥ 10 lettres de MAVC (%) au mois 12 [‡] | 60,8 | 18,4 |
| Gain ≥ 15 lettres de MAVC (%) au mois 12 | 32,4 | 10,2 |
| Valeur de p | 0,0043 | |

[‡]p < 0,0001

Dans l'étude de phase III D2301 (RESTORE), 345 patients présentant une baisse visuelle due à un œdème maculaire ont été randomisés et ont reçu soit : une injection intravitréenne de ranibizumab 0,5 mg en monothérapie et une photocoagulation au laser simulée (n=116), soit un traitement combiné par ranibizumab 0,5 mg et une photocoagulation au laser (n=118), ou une injection simulée et une photocoagulation au laser (n=111). Le traitement par le ranibizumab a débuté avec des injections intravitréennes mensuelles et a été poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit stable au moins lors de trois évaluations mensuelles consécutives. Le traitement était réinstauré lorsqu'une diminution de la MAVC due à l'aggravation de l'OMD était observée. La photocoagulation au laser a été administrée au début de l'étude, le même jour et au moins 30 minutes avant l'injection de ranibizumab, puis selon les besoins conformément aux critères ETDRS.

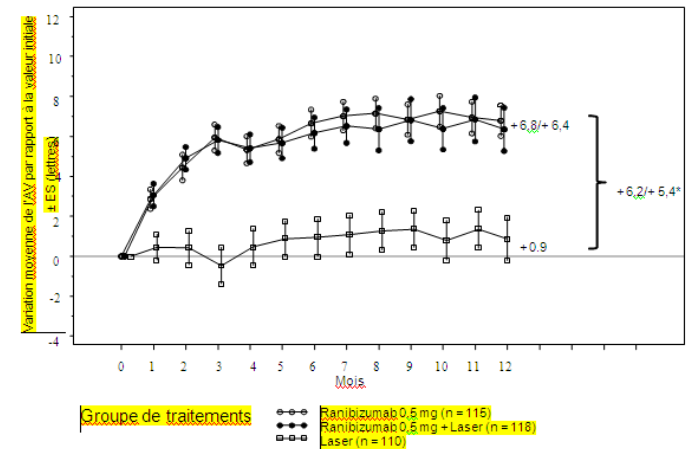
Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 4 et la figure 2.

Tableau 4 Résultats à 12 mois dans l'étude D2301 (RESTORE)

| Résultat exprimé par rapport aux valeurs initiales | Ranibizumab 0,5 mg n = 115 | Ranibizumab 0,5 mg + photocoagulation au laser n = 118 | Photocoagulation au laser n = 110 |
|---|-------------------------------|---|--------------------------------------|
| Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 [‡] (± ET) | 6,1 (6,4) | 5,9 (7,9) | 0,8 (8,6) |
| Gain ≥ 10 lettres ou MAVC ≥ 84 [‡] (%) | 37,4 | 43,2 | 15,5 |
| Gain ≥ 15 lettres ou MAVC ≥ 84 [‡] (%) | 22,6 | 22,9 | 8,2 |
| Valeur de p | 0,0032 | 0,0021 | |

[‡]p < 0,0001

Figure 2 Variation moyenne de l'acuité visuelle au cours du temps dans l'étude D2301 (RESTORE)



ET = erreur type de la moyenne

* Différence des moyennes des moindres carrés, $p < 0,0001/0,0004$ (test bilatéral de Cochran-Mantel-Haenszel avec stratification)

Cet effet a été retrouvé dans la plupart des sous-groupes. Cependant, les patients présentant une MAVC relativement bonne au début de l'étude (> 73 lettres) associée à un œdème maculaire avec une épaisseur centrale de la rétine inférieure à $300 \mu\text{m}$ n'ont pas semblé tirer de bénéfice du traitement par le ranibizumab comparativement à la photocoagulation au laser.

L'amélioration de l'acuité visuelle observée avec LUCENTIS 0,5 mg à 12 mois s'est traduite par des bénéfices rapportés par le patient au regard de la plupart des fonctions liées à la vision, mesurés par les scores du questionnaire de la fonction visuelle (VFQ-25) du National Eye Institute. Aucune différence entre les traitements n'a pu être établie pour les autres domaines de ce questionnaire. La différence entre LUCENTIS 0,5 mg et le groupe témoin a été objectivée par des valeurs de p de 0,0137 (ranibizumab monothérapie) et 0,0041 (ranibizumab+laser) pour le score composite VFQ-25.

Dans les deux études, l'amélioration de la vision a été accompagnée d'une réduction continue de l'œdème maculaire appréciée par la mesure de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR).

Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire

secondaire à l'OVR

La sécurité et l'efficacité cliniques de LUCENTIS chez les patients présentant une baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à l'OVR ont été évaluées au cours des études BRAVO et CRUISE, études randomisées, contrôlées, en double insu, ayant inclus respectivement des patients présentant une OBVR (n = 397) et une OVCR (n = 392). Dans les deux études, les patients ont reçu soit des injections intravitréennes de 0,3 mg ou 0,5 mg de ranibizumab soit des injections simulées. Après 6 mois, les patients du groupe témoin ayant reçu des injections simulées ont été traités par du ranibizumab 0,5 mg. Dans l'étude BRAVO, la photocoagulation au laser était autorisée comme traitement de secours à partir du troisième mois dans tous les groupes de traitement.

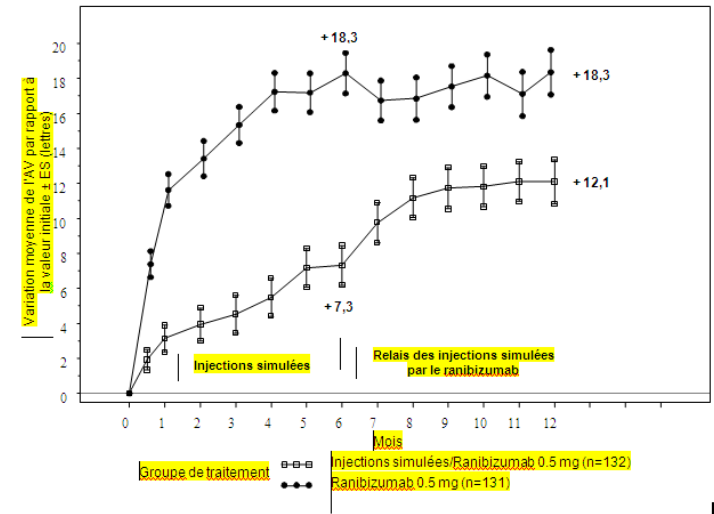
Les principaux résultats des études BRAVO et CRUISE sont résumés dans les tableaux 5 et 6 et dans les figures 3 et 4.

Tableau 5 Résultats à 6 et 12 mois (BRAVO)

| | Injections simulées/Lucentis 0,5 mg (n = 132) | Lucentis 0,5 mg (n = 131) |
|--|---|---------------------------|
| Variation moyenne de l'acuité visuelle à 6 mois* (lettres) (ET) (critère principal) | 7,3 (13,0) | 18,3 (13,2) |
| Variation moyenne de la MAVC à 12 mois (lettres) (ET) | 12,1 (14,4) | 18,3 (14,6) |
| Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle à 6 mois* (%) | 28,8 | 61,1 |
| Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle à 12 mois (%) | 43,9 | 60,3 |
| Pourcentage de patients ayant reçu le traitement de secours laser au cours des 12 mois | 61,4 | 34,4 |

*p < 0,0001

Figure 3 Variation moyenne de la MAVC au cours du temps à 6 et 12 mois (BRAVO)



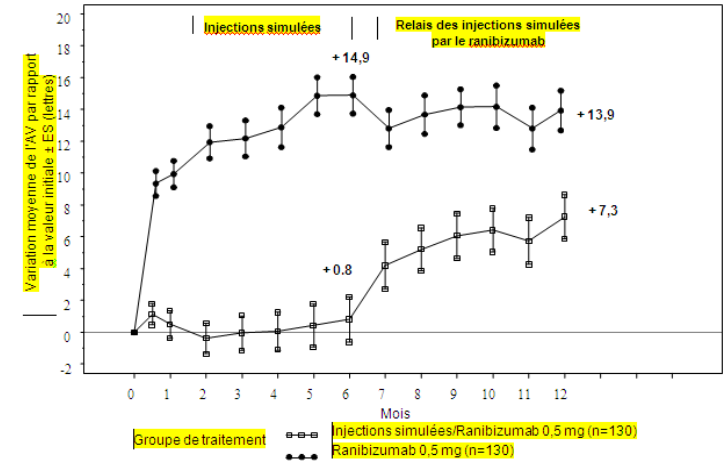
ES = erreur standard

Tableau 6 Résultats à 6 et 12 mois (CRUISE)

| | Injections simulées/Lucentis 0,5 mg (n = 130) | Lucentis 0,5 mg (n = 130) |
|--|---|---------------------------|
| Variation moyenne d'acuité visuelle à 6 mois ^a (lettres) (ET) (critère principal) | 0,8 (16,2) | 14,9 (13,2) |
| Variation moyenne de la MAVC à 12 mois (lettres) (ET) | 7,3 (15,9) | 13,9 (14,2) |
| Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle à 6 mois ^a (%) | 16,9 | 47,7 |
| Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle à 12 mois (%) | 33,1 | 50,8 |

^ap < 0,0001

Figure 4 Variation moyenne de la MAVC au cours du temps à 6 et à 12 mois (CRUISE)



ES = erreur standard

Dans les deux études, l'amélioration de la vision a été accompagnée d'une réduction continue et significative de l'œdème maculaire, objectivée par la mesure de l'épaisseur rétinienne centrale.

Patients présentant une OBVR (étude BRAVO et étude d'extension HORIZON) : Après 2 ans, les patients ayant été traités par des injections simulées au cours des 6 premiers mois puis passés au traitement par ranibizumab ont atteint un gain d'acuité visuelle (~ 15 lettres) comparable à celui des patients ayant été traités par ranibizumab dès le début de l'étude (~ 16 lettres). Cependant, le nombre de patients ayant complété les 2 ans est limité et dans l'étude HORIZON, seules des visites de suivi trimestrielles étaient planifiées. Par conséquent, les données sont actuellement insuffisantes pour établir des recommandations quant à l'initiation du traitement par ranibizumab chez les patients atteints d'OBVR.

Patients présentant une OVCR (étude CRUISE et étude d'extension HORIZON) : Après 2 ans, les patients ayant été traités par des injections simulées au cours des 6 premiers mois puis passés au traitement par ranibizumab n'ont pas atteint un gain d'acuité visuelle (~ 6 lettres) comparable à celui des patients ayant été traités par ranibizumab dès le début de l'étude (~ 12 lettres).

| | | |
|---|---|--|
| | | <p>L'amélioration de l'acuité visuelle observée avec le traitement par le ranibizumab à 6 et 12 mois s'est traduite par des bénéfices rapportés par le patient relatifs aux activités liées à la vision de près et à la vision de loin, mesurés à l'aide des sous-échelles du questionnaire de la fonction visuelle (VFQ-25) du National Eye Institute. La différence entre LUCENTIS 0,5 mg et le groupe témoin a été objectivée au mois 6 avec des valeurs de p allant de 0,02 à 0,0002.</p> <p><i>Population pédiatrique</i> La sécurité d'emploi et l'efficacité du ranibizumab n'ont pas encore été étudiées dans ce groupe de patients.</p> <p>L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec LUCENTIS dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la DMLA néovasculaire, de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique et de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion veineuse rétinienne (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).</p> |
| <p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> | <p>Après une administration intravitréenne mensuelle de LUCENTIS à des patients atteints de DMLA néovasculaire, les concentrations sériques de ranibizumab ont été généralement faibles, les concentrations maximales (C_{max}) étant généralement inférieures à la concentration de ranibizumab nécessaire pour inhiber de 50 % l'activité biologique du VEGF (11-27 ng/ml, évaluée par un essai de prolifération cellulaire <i>in vitro</i>). La C_{max} a été proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses allant de 0,05 à 1,0 mg/œil.</p> <p>Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population et de la disparition du ranibizumab du sérum chez les patients traités à la dose de 0,5 mg, la demi-vie d'élimination vitréenne moyenne du ranibizumab est d'environ 49 jours. Après une administration intravitréenne mensuelle de LUCENTIS 0,5 mg/œil, la C_{max} sérique du ranibizumab, atteinte environ 1 jour après l'administration,</p> | <p>Après une administration intravitréenne mensuelle de LUCENTIS à des patients atteints de DMLA néovasculaire, les concentrations sériques de ranibizumab ont été généralement faibles, les concentrations maximales (C_{max}) étant généralement inférieures à la concentration de ranibizumab nécessaire pour inhiber de 50 % l'activité biologique du VEGF (11-27 ng/ml, évaluée par un essai de prolifération cellulaire <i>in vitro</i>). La C_{max} a été proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses allant de 0,05 à 1,0 mg/œil. Les concentrations sériques mesurées chez un nombre limité de patients atteints d'OMD montrent qu'une exposition systémique légèrement supérieure à celle observée chez les patients atteints de DMLA néovasculaire ne peut être exclue. Les concentrations sériques mesurées chez les patients atteints d'OVV ont été similaires ou légèrement supérieures à celles observées chez les patients atteints de DMLA néovasculaire.</p> <p>Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population et de la disparition du ranibizumab du sérum chez les patients atteints de DMLA néovasculaire traités à la dose de 0,5 mg, la demi-vie d'élimination vitréenne moyenne du ranibizumab est d'environ 9 jours. Après une administration intravitréenne mensuelle de LUCENTIS 0,5 mg/œil, la C_{max} sérique du ranibizumab, atteinte environ 1 jour après l'administration, devrait généralement être</p> |

| | | |
|---|---|---|
| | <p>devrait généralement être comprise entre 0,79 et 2,90 ng/ml et la C_{min} comprise entre 0,07 et 0,49 ng/ml. Les concentrations sériques de ranibizumab devraient être environ 90 000 fois plus faible que les concentrations vitréennes de ranibizumab.</p> <p>Patients insuffisants rénaux : aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de LUCENTIS chez les patients présentant une insuffisance rénale. Lors d'une analyse pharmacocinétique de population, soixante-huit pour cent des patients (136/200) présentaient une insuffisance rénale (46,5 % légère [50-80 ml/min], 20 % modérée [30-50 ml/min] et 1,5 % sévère [< 30 ml/min]). La clairance systémique a été légèrement plus faible, mais cette différence n'a pas été cliniquement significative.</p> <p>Insuffisance hépatique : aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de LUCENTIS chez les patients présentant une insuffisance hépatique.</p> | <p>comprise entre 0,79 et 2,90 ng/ml et la C_{min} comprise entre 0,07 et 0,49 ng/ml. Les concentrations sériques de ranibizumab devraient être environ 90 000 fois plus faible que les concentrations vitréennes de ranibizumab.</p> <p>Patients insuffisants rénaux : aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de LUCENTIS chez les patients présentant une insuffisance rénale. Lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez les patients atteints de DMLA néovasculaire, 68 % des patients (136/200) présentaient une insuffisance rénale (46,5 % légère [50-80 ml/min], 20 % modérée [30-50 ml/min] et 1,5 % sévère [< 30 ml/min]). Chez les patients atteints d'OVR, 48,2 % (253/525) présentaient une insuffisance rénale (36,4 % légère, 9,5 % modérée et 2,3 % sévère). La clairance systémique a été légèrement plus faible, mais cette différence n'a pas été cliniquement significative.</p> <p>Insuffisance hépatique : aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de LUCENTIS chez les patients présentant une insuffisance hépatique.</p> |
| <p>5.3 Données de sécurité préclinique</p> | <p>Après administration intravitréenne bilatérale de ranibizumab à des singes Cynomolgus à des doses comprises entre 0,25 mg/œil et 2,0 mg/œil, une fois toutes les 2 semaines pendant 26 semaines, des effets oculaires dose-dépendants ont été observés.</p> <p>Au niveau intraoculaire, des augmentations dose-dépendantes de l'effet Tyndall protéique et cellulaire ont été observées dans la chambre antérieure, avec un pic 2 jours après l'injection. La sévérité de la réponse inflammatoire a généralement diminué lors des injections ultérieures ou pendant la période de récupération. Dans le segment postérieur, une infiltration cellulaire et des corps flottants ont été observés dans le vitré, qui ont également eu tendance à être dose-dépendants et qui ont généralement persisté jusqu'à la fin de la période de traitement. Dans l'étude de 26 semaines, la sévérité de l'inflammation vitréenne a augmenté avec le nombre d'injections. Toutefois, des signes de réversibilité ont été observés après la période de récupération. La nature et la chronologie de l'inflammation du segment postérieur sont évocatrices d'une réponse anticorps à médiation immunitaire, qui peut être cliniquement non pertinente. La formation de cataractes a été observée chez certains animaux après une période relativement longue d'inflammation intense, suggérant que les modifications du cristallin ont été secondaires à une inflammation sévère. Une</p> | <p>Après administration intravitréenne bilatérale de ranibizumab à des singes Cynomolgus à des doses comprises entre 0,25 mg/œil et 2,0 mg/œil, une fois toutes les 2 semaines pendant 26 semaines, des effets oculaires dose-dépendants ont été observés.</p> <p>Au niveau intraoculaire, des augmentations dose-dépendantes de l'effet Tyndall protéique et cellulaire ont été observées dans la chambre antérieure, avec un pic 2 jours après l'injection. La sévérité de la réponse inflammatoire a généralement diminué lors des injections ultérieures ou pendant la période de récupération. Dans le segment postérieur, une infiltration cellulaire et des corps flottants ont été observés dans le vitré, qui ont également eu tendance à être dose-dépendants et qui ont généralement persisté jusqu'à la fin de la période de traitement. Dans l'étude de 26 semaines, la sévérité de l'inflammation vitréenne a augmenté avec le nombre d'injections. Toutefois, des signes de réversibilité ont été observés après la période de récupération. La nature et la chronologie de l'inflammation du segment postérieur sont évocatrices d'une réponse anticorps à médiation immunitaire, qui peut être cliniquement non pertinente. La formation de cataractes a été observée chez certains animaux après une période relativement longue d'inflammation intense, suggérant que les modifications du cristallin ont été secondaires à une inflammation sévère. Une</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>élévation transitoire de la pression intraoculaire post-dose a été observée après les injections intravitréennes, quelle que soit la dose.</p> <p>Les modifications oculaires microscopiques ont été considérées comme liées à l'inflammation et non à un processus dégénératif. Des modifications inflammatoires granulomateuses ont été observées dans la papille optique de certains yeux. Ces modifications du segment postérieur ont diminué et, dans certains cas, ont disparu, pendant la période de récupération.</p> <p>Après une administration intravitréenne, aucun signe de toxicité systémique n'a été détecté. Des anticorps sériques et vitréens anti-ranibizumab ont été retrouvés chez un sous-groupe d'animaux traités.</p> <p>Aucune donnée de carcinogénicité, mutagénicité ou toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.</p> | <p>élévation transitoire de la pression intraoculaire post-dose a été observée après les injections intravitréennes, quelle que soit la dose.</p> <p>Les modifications oculaires microscopiques ont été considérées comme liées à l'inflammation et non à un processus dégénératif. Des modifications inflammatoires granulomateuses ont été observées dans la papille optique de certains yeux. Ces modifications du segment postérieur ont diminué et, dans certains cas, ont disparu, pendant la période de récupération.</p> <p>Après une administration intravitréenne, aucun signe de toxicité systémique n'a été détecté. Des anticorps sériques et vitréens anti-ranibizumab ont été retrouvés chez un sous-groupe d'animaux traités.</p> <p>Aucune donnée de carcinogénicité ou mutagénicité n'est disponible.</p> <p>Chez le singe, l'administration intravitréenne de ranibizumab à des femelles gestantes, ayant conduit à une exposition systémique maximale de 0,9 à 7 fois l'exposition observée en clinique, n'a pas induit de toxicité sur le développement ni de tératogénicité et n'a pas eu d'effet sur le poids ou la structure du placenta, bien qu'en raison de son effet pharmacologique, le ranibizumab puisse être considéré comme potentiellement tératogène et embryo/foetotoxique.</p> <p>L'absence d'effets induits par le ranibizumab sur le développement embryonnaire et fœtal est probablement due à l'incapacité du fragment Fab à traverser le placenta. Un cas avec des concentrations sériques élevées de ranibizumab chez la mère et la présence de ranibizumab dans le sérum fœtal a toutefois été décrit, ce qui semble indiquer que les anticorps anti-ranibizumab (contenant la région Fc) ont agit comme une protéine de transport pour le ranibizumab, en diminuant ainsi son élimination du sérum maternel et en permettant son transfert placentaire. Etant donné que les études de développement embryo-fœtal ont été menées chez des femelles gestantes saines et que des états pathologiques (tels que le diabète) peuvent modifier la perméabilité du placenta pour le fragment Fab, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence.</p> |
| <p>6.1 Liste des excipients</p> | <p>α,α-tréhalose dihydraté Chlorhydrate d'histidine monohydraté Histidine Polysorbate 20</p> | <p>α,α-tréhalose dihydraté Chlorhydrate d'histidine monohydraté Histidine Polysorbate 20</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | Eau pour préparations injectables | Eau pour préparations injectables |
| 6.2 Incompatibilités | En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. | En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. |
| 6.3 Durée de conservation | 18 mois | 3 ans |
| 6.4 Précautions particulières de conservation | A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. | A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. |
| 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur | Solution de 0,3 ml dans un flacon (en verre de type I) muni d'un bouchon (en caoutchouc chlorobutyl), avec 1 aiguille-filtre, 1 aiguille pour injection et 1 seringue (en polypropylène). Et contenant 1 flacon. | Solution de 0,23 ml dans un flacon (en verre de type I) muni d'un bouchon (en caoutchouc chlorobutyl), avec 1 aiguille-filtre, 1 aiguille pour injection et 1 seringue (en polypropylène). Boîte contenant 1 flacon. |
| 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation | Flacons réservés à l'usage unique. | Flacons réservés à l'usage unique. Pour la préparation de LUCENTIS pour administration intravitréenne, veuillez respecter les instructions suivantes : 1. Avant de prélever le contenu du flacon, la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon doit être désinfectée. 2. Fixer l'aiguille-filtre de 5 µm (fournie dans la boîte) sur la seringue de 1 ml (fournie dans la boîte) en utilisant une technique aseptique. Enfoncer la pointe de l'aiguille-filtre au centre du bouchon, jusqu'à ce que l'aiguille touche le fond du flacon. 3. Prélever la totalité du liquide en maintenant le flacon en position droite, légèrement inclinée pour faciliter le prélèvement complet. 4. Lors du prélèvement, veiller à tirer suffisamment sur la tige du piston pour vider complètement l'aiguille-filtre. 5. Laisser la pointe de l'aiguille-filtre dans le flacon et séparer la seringue de l'aiguille-filtre. L'aiguille-filtre doit être jetée après le prélèvement du contenu du flacon et ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne. 6. Fixer fermement, de manière aseptique, l'aiguille pour injection (fournie dans la boîte) sur la seringue. 7. Retirer avec précaution le capuchon de l'aiguille pour injection sans séparer l'aiguille de la seringue. Note : Tenir l'aiguille pour injection par le raccord jaune lors du retrait du capuchon. 8. Expulser avec précaution l'air de la seringue et ajuster la dose au repère 0,05 ml sur la seringue. La seringue est prête pour l'injection. Note : Ne pas essayer l'aiguille pour injection. Ne pas tirer à nouveau sur le piston. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. |

| | | |
|---|---|---|
| | Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. | |
| 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE | Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Royaume-Uni | Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Royaume-Uni |
| 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE | EU/1/06/374/001 | EU/1/06/374/001 |
| 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION | 22.01.2007 | 22.01.2007 |
| 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE | | |

ANNEXE 2 :

| |
|--|
| AVIS DU GROUPE INTERET DE SANTE PUBLIQUE ET ETUDES POST-INSCRIPTION SUR LES RESULTATS DE L'ETUDE TRANSVERSALE (décembre 2009) ET DU SUIVI A 2 ANS (septembre 2012) DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION LUCENTIS |
|--|

PROTOCOLE : Etude LUEUR : Etude de LUCENTIS En Utilisation Réelle
VERSION : Rapports intermédiaires : Résultats de l'étude transversale
Résultats à 2 ans (Septembre 2012)
SPECIALITE : LUCENTIS
LABORATOIRE : Novartis

1 Rappel du contexte et de la demande d'étude

LUCENTIS a obtenu une AMM européenne le 22 janvier 2007 dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Le 28 mars 2007, la Commission de la Transparence a émis un avis favorable pour l'inscription Sécurité Sociale et Collectivités pour LUCENTIS dans cette indication, avec un SMR important dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire, un Intérêt de santé publique attendu modéré et une ASMR importante (niveau II). Par ailleurs, la Commission de la transparence ne s'est pas prononcée sur le SMR dans la DMLA exsudative extrafovéolaire, en l'absence de données d'efficacité.

Une demande d'étude émanant de la **Commission de la Transparence** a été inscrite dans l'avis du 28/03/2007. Le libellé est :

« La commission de la transparence souhaite disposer de données sur le suivi des patients atteints de DMLA traités par LUCENTIS en France. L'objectif est de documenter, en situation réelle de traitement :

- les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, traitements antérieurs, traitements associés),
- les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier le schéma posologique (posologie et fréquence des injections) et les modalités de suivi de l'acuité,
- l'impact de ce traitement sur l'évolution de l'acuité visuelle à moyen et long termes et sur la qualité de vie et le handicap évité de ces patients.
- l'impact de la tolérance sur le maintien du traitement,
- les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Le **CEPS**, dans son avenant du 24/05/2007, a repris une demande d'étude :

« Le laboratoire s'engage à mener une étude pharmaco-épidémiologique, comportant en outre une analyse médico-économique, permettant d'évaluer la place et l'impact de LUCENTIS dans le traitement de la DMLA en France, prenant en compte, notamment, la rééducation orthoptique et les aides visuelles. Cette étude devra permettre d'évaluer impact de cette stratégie sur l'évolution de l'acuité visuelle à moyen et long terme et sur la qualité de vie et le handicap évité de ces patients.

Devront être renseignés les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, traitements antérieurs, traitements associés...), les conditions d'utilisation de ces traitements, en particulier le schéma posologique (posologie et fréquence des injections) et les modalités de suivi de l'acuité, l'impact de la tolérance sur le maintien du traitement et les facteurs prédictifs de réponse au traitement. La taille de l'étude, les critères de jugement pour la mesure de l'impact, la durée du suivi seront déterminés par un comité scientifique indépendant dont la composition aura été portée à la connaissance du ministère de la santé.

Un synopsis détaillé de l'étude devra avoir été fourni à la DGS dans les quatre mois qui suivent la signature du présent avenant. L'étude devra avoir débuté d'ici le premier trimestre 2008, un rapport intermédiaire communiqué à la CT et au CEPS à deux ans, et le rapport final avant les 5 ans qui suivent la signature du présent avenant. Conformément à l'accord cadre, l'avis de la Commission de la transparence sera recueilli. »

2 Résumé des études proposées en réponse à la demande d'étude

Pour répondre à la demande d'étude, le laboratoire a mis en place une étude observationnelle, prospective, multicentrique, en France métropolitaine, portant sur une cohorte de patients ayant une DMLA néovasculaire ou traités par LUCENTIS quelle qu'en soit l'indication. Cette étude comporte deux volets :

- un volet transversal, destiné à décrire les caractéristiques des patients et de leur prise en charge thérapeutique (1000 à 1100 patients prévus au protocole, 1042 patients inclus de juillet 2008 à juin 2009)
- un volet longitudinal (suivi = 4 ans) incluant les patients atteints de DMLA néovasculaire et traités par LUCENTIS ou MACUGEN (pegaptanib, autre anti-VEGF indiqué dans la DMLA), dont l'objectif principal était de décrire l'évolution de l'acuité visuelle à 2 ans (500 patients prévus, 534 patients inclus). Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients traités par LUCENTIS en succès thérapeutique à 24 mois. Le succès thérapeutique était défini comme une perte d'acuité visuelle de moins de 15 lettres par rapport à l'inclusion (selon l'échelle ETDRS).

Une modèle coût-efficacité a été proposé afin d'évaluer la place de LUCENTIS (ranibizumab) dans le traitement de la DMLA néovasculaire en France à partir de données en vie réelle des études LUEUR et OPV (VISUDYNE). Ce modèle devait au départ inclure des données en vie réelle sur MACUGEN. Cependant, au vu du peu de patient traités par MACUGEN dans l'étude LUEUR (n=6), ces données n'ont pas été intégrées dans le modèle.

Le présent rapport présente les résultats de l'étude transversale et de l'étude longitudinale à 2 ans.

3 Caractéristiques des médecins participant à l'étude et représentativité par rapport aux données nationales

Sur un total de 303 médecins identifiés, 97 (32 %) ont accepté de participer à l'étude. Parmi eux, 72 (74 %) ont été actifs (inclusion d'au moins 1 patient) dans l'étude transversale, dont 67 (93 % des médecins actifs dans l'étude transversale) ont également été actifs dans l'étude longitudinale.

Parmi les 72 médecins actifs dans l'étude, 21 (29,2 %) exerçaient en milieu hospitalier, 38 (52,8 %) en milieu libéral et 13 (18,1%) avaient une activité mixte.

Les investigateurs étaient plus souvent des prescripteurs moyens (44,4 %), traitant entre 15 et 29 patients par mois par LUCENTIS ou gros (29,2 %), traitant plus de 30 patients.

Les centres investigateurs se trouvaient le plus souvent en région Sud-Est (23,6 %), en région parisienne (19,4 %), dans l'Ouest (15,3 %) ou en Centre-Ouest (15,3 %).

Le nombre moyen de patients inclus par centre était de 14 patients et aucun des 72 centres actifs n'a recruté plus de 40 patients, conformément au protocole.

Représentativité des centres actifs / données nationales :

- o moins de cabinets de ville (58,3 % vs 65,9 %), plus d'hôpitaux publics hors CHU (25 %, vs 16,6 %),
- o plus fréquemment des prescripteurs moyens (44,4 % vs 32,8 %) ou gros (19,4 % vs 14,6 %),
- o même répartition géographique.

4 Principaux résultats de la sous-étude transversale

4.1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les 72 centres actifs ont inclus 1042 patients, parmi lesquels 1 patient a été inclus à tort (ne répondant pas aux critères d'inclusion).

Sur les 1041 patients éligibles, 1019 (97,9 %) étaient atteints de DMLA néovasculaire et 22 (2,1 %) étaient traités par LUCENTIS pour d'autres pathologies (6 œdèmes maculaires diabétiques, 5 myopies, 6 occlusions de la veine centrale de la rétine, 2 stries angioïdes, 3 autres indications).

Les 1019 patients atteints de DMLA néovasculaire étaient le plus souvent des femmes (62,3 %), âgées de 78,7 ans en moyenne. La DMLA touchait également l'œil controlatéral pour 37,9 % des patients.

L'analyse par œil a montré que 40,7 % des yeux atteints de DMLA néovasculaire présentaient des néovaisseaux visibles, 52,8 % des néovaisseaux occultes et 6,5 % des néovaisseaux des 2 types. La localisation des vaisseaux étaient majoritairement rétrofovéolaire (84,6 % des yeux) et plus rarement juxtafovéolaire (13,2 %) ou extrafovéolaire (2,2 %).

Le score ETDRS à l'inclusion des yeux atteints de DMLA était de 49,1 (+/- 24,2) lettres (médiane=55). L'ancienneté du diagnostic de DMLA était de près de 2 ans en moyenne (médiane = 1 an).

4.2. Description des modalités de prescription et de prise en charge

4.2.1. Prise en charge antérieure

La proportion des yeux atteints de DMLA néovasculaire traités uniquement par LUCENTIS était de 42,9 %, dans 24,4 % des yeux LUCENTIS était associé à d'autres traitements, dans 15,8 % des yeux les patients étaient traités par d'autres traitements à l'exclusion de LUCENTIS et dans 19,9 % des yeux ils n'ont jamais été traités³⁰.

L'analyse par patient montre que 44,2 % ont été traités uniquement par LUCENTIS, 36,6 % par LUCENTIS associé à d'autres traitements, 8% par d'autres traitements à l'exclusion de LUCENTIS et 11,2 % n'ont jamais été traités. Près de la moitié des patients a reçu 1 traitement antérieur, et un peu plus d'un quart d'entre eux 2 traitements antérieurs.

Le plus souvent, les traitements antérieurs étaient : un traitement par LUCENTIS (80,8 %), par VISUDYNE (33,8 %), par AVASTIN (9,9 %) ou par laser (8,4 %).

Les traitements antérieurs étaient différents entre les patients atteints de DMLA unilatérale ou bilatérale : les patients avec atteinte unilatérale avaient été plus fréquemment traités par LUCENTIS seul (53,4 %) que les patients ayant une atteinte bilatérale (29 %) et en revanche avaient moins souvent reçu LUCENTIS associé (25,9 % vs 54,1 %).

Concernant la prise en charge orthoptique, un bilan basse vision³¹ a été réalisé pour 11,4 % des patients, des séances de rééducation orthoptique pour 5,6% des patients et l'achat d'aides optiques pour 17,2% d'entre eux.

³⁰ Les compléments nutritionnels n'étaient pas considérés comme des traitements de la DMLA

³¹ Les bilans basse vision ne sont généralement envisagés que tardivement, lorsque l'AV est devenue particulièrement basse et s'est stabilisée.

4.2.2. Prise en charge à l'inclusion

Lors de la visite d'inclusion, un traitement par LUCENTIS a été décidé pour 46,3 % des yeux atteints de DMLA néovasculaire, d'autres traitements hors LUCENTIS pour 4 % des yeux et aucun traitement pour 49,7 % des yeux.

Parmi les anti-VEG, AVASTIN et MACUGEN ont été prescrits pour 2,1 % et 0,6 % des yeux.

L'analyse par patient montre la répartition suivante :

- 602 patients traités par LUCENTIS
- 28 patients traités par AVASTIN
- 27 patients traités par PDT avec VISUDYNE
- 9 patients traités par MACUGEN

5 Principaux résultats de la sous-étude longitudinale

5.1. Population des patients inclus et analysés

Sur les 534 patients inclus dans le volet longitudinal, 517 ont été analysés. Les raisons d'exclusion de l'analyse étaient : absence totale de suivi pour 7 patients (ni questionnaire patient, ni consultation), absence de traitement par LUCENTIS au cours de suivi pour 6 patients naïfs à l'inclusion (traitement programmé mais pas débuté), traitement à l'inclusion par MACUGEN pour 4 patients.

La durée moyenne du suivi dans l'étude des patients analysés (en tenant compte des visites chez l'ophtalmologiste de l'étude et des entretiens téléphoniques) était de $22,87 \pm 4,09$ mois (min=2, max= 33, Q1=23, médiane=24, Q3=25, DM=7). Seize décès (3,1%) ont été déclarés au cours du suivi, 5 patients ont retiré leur consentement (concernant le recueil des données) et 1 patient a été déclaré « perdu de vue » par son médecin. Sur les 494 patients restants, 443 (89,7 %) ont eu une visite à M24. Le délai moyen entre l'inclusion et la visite M24 était de $23,92 \pm 1,19$ mois.

Pas d'information concernant le statut vital des 10,3% de patients sans visite à M24.

Parmi les 517 patients analysés, 80 (15,5 %) étaient naïfs de LUCENTIS et 50 (9,7 %) étaient similaires aux études pivots (naïfs de tout traitement antérieur et ayant un score ETDRS entre 25 et 70 lettres avant instauration de LUCENTIS dans l'œil traité).

Deux cent six patients (39,8 %) avaient une DMLA bilatérale à l'inclusion, dont 75 (36,4 % des patients avec atteinte bilatérale) avaient les deux yeux traités par LUCENTIS.

Au total, 592 yeux ont été inclus dans l'analyse (population d'analyse « yeux ») dont 90 yeux naïfs de LUCENTIS et 59 yeux similaires aux études pivots.

5.2. Caractéristiques des patients et des yeux à l'inclusion

5.2.1. Caractéristiques des patients

Soixante deux pour cent des patients traités par LUCENTIS étaient des femmes. L'âge moyen à l'inclusion était de 78 ans. Parmi les 490 patients ayant un statut tabagique renseigné, 32 % étaient fumeurs ou anciens fumeurs. Une cataracte importante non opérée était rapportée pour 8,7 % des patients. Ces caractéristiques sont comparables à celles observées pour les patients naïfs de LUCENTIS et ceux similaires aux études pivots.

5.2.2. Caractéristiques de la DMLA néovasculaire à l'inclusion et traitements antérieurs

L'ancienneté du diagnostic de DMLA était en moyenne de $16,2 \pm 25,1$ mois pour la population d'analyse «yeux», $7,3 \pm 16,5$ mois pour les yeux naïfs et de $3,6 \pm 12,4$ mois pour les yeux similaires aux études pivots.

Les yeux naïfs de LUCENTIS et ceux similaires aux études pivots avaient moins de néovaisseaux occultes que ceux de la population d'analyse «yeux» : 37,8 % et 40,7 % respectivement versus 52,1 %.

Les néovaisseaux étaient majoritairement rétrofovéolaires (75 à 82 %), parfois juxtafovéolaires (16 à 22 %) mais rarement extrafovéolaires (2 à 3 %). Des lésions fibreuses et des hématomes étaient rapportés pour respectivement 19,4 % et 12,2 % des yeux de la population d'analyse «yeux».

La taille de la lésion était en moyenne de $1,80 \pm 1,54$ diamètre papillaire dans la population d'analyse «yeux», de $1,58 \pm 1,21$ diam. pap. pour les yeux naïfs de LUCENTIS et de $1,42 \pm 1,11$ diam. pap. pour les yeux similaires aux études pivots. Ces valeurs étaient assez similaires à la taille moyenne des lésions observée dans l'étude ANCHOR (1,79 diam. pap.) mais très inférieur aux tailles moyennes des lésions observées dans l'étude MARINA (4,5 diam pap) et l'étude PIER (4,04 diam papillaire).

La majorité des yeux (85 %) avait été traitée par LUCENTIS avant leur inclusion dans l'étude. Moins de 10% des yeux débutant un traitement par LUCENTIS à l'inclusion avaient reçu un traitement par VISUDYNE avant de commencer leur traitement par LUCENTIS.

L'ancienneté moyenne de traitement par LUCENTIS à l'inclusion était de $8,1 \pm 6,3$ mois (données manquantes (DM) = 90, min=0, Q1=3, médiane=7, Q3=12, max=33) (moyenne incluant les patients naïfs). Le nombre moyen d'injections antérieures pour les yeux non naïfs était de $3,7 \pm 2,4$ injections (DM=2, min=1, Q1=2, médiane=3, Q3=4, max=16).

5.2.3. Acuité visuelle à l'inclusion

L'acuité visuelle moyenne des yeux inclus était de 55 ± 21 lettres ETDRS pour l'ensemble des yeux (DM=1). Bien qu'ayant été diagnostiqués en moyenne plus récemment (7 mois pour les yeux naïfs versus 16 mois pour l'ensemble des yeux), les yeux débutant LUCENTIS à l'inclusion avaient une acuité visuelle plus faible (46 ± 20 lettres). Ces données étaient comparables aux acuités visuelles moyennes à l'inclusion dans les essais MARINA (54 ± 13 lettres), ANCHOR (47 ± 13 lettres) et PIER (54 ± 16 lettres).

Vingt six yeux (4,4 %) avaient une acuité visuelle < 15 lettres à l'inclusion.

Parmi les 206 patients bilatéraux, près de la moitié (47,3%) étaient malvoyants (acuité visuelle corrigée (AV) comprise entre 20 et 65 lettres ETDRS pour les deux yeux) et un patient était aveugle (cécité légale, AV corrigée < 20 lettres ETDRS pour les deux yeux).

En moyenne, le score composite d'AV fonctionnelle (VFQ-25) était de $75,58 \pm 19,03$ pour les 500 patients de la population d'analyse « patients ».

5.2.4. Statut fonctionnel et conditions de vie des patients à l'inclusion

Le handicap du patient avait entraîné une perte d'autonomie chez 7,2 % des patients de la population d'analyse « yeux » et 11,3 % des patients naïfs de LUCENTIS.

En moyenne, le score global d'EQ-5D à l'inclusion était de $0,82 \pm 0,17$ pour les 498 patients de la population d'analyse « patients » évalués, ce qui correspond au score généralement observé dans une population de cet âge.

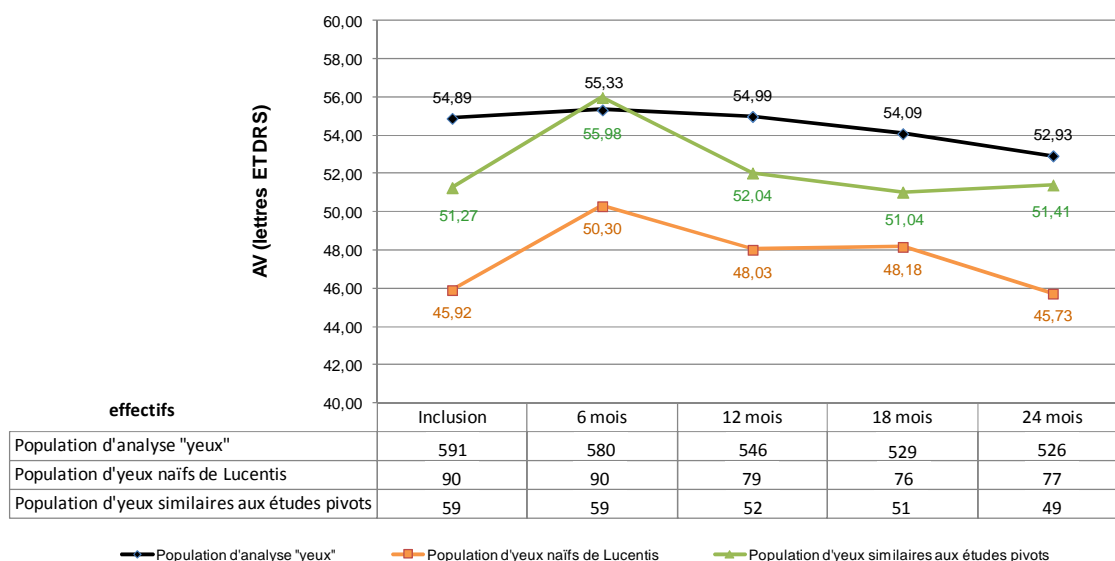
Près d'un tiers des patients (31 %) avaient recours à un système grossissant (optique ou électronique) à l'inclusion.

La majorité des patients vivaient en logement ordinaire (98,2 %). La proportion de patients vivant en institution était légèrement plus élevé chez les patients naïfs de LUCENTIS (4,0 %) et les patients similaires aux études pivots (4,1 %) que dans la population d'analyse « patients » (1,2 %).

5.3. Evolution de l'acuité visuelle à 2 ans

Pour l'ensemble des yeux avec donnée disponible (92 % à 1 an et 89 % à 2 ans), l'évolution moyenne de l'acuité visuelle était -1,2 lettres (IC₉₅ [-2,5 ; 0,2]) à 1 an et -3,4 lettres (IC₉₅ [-4,9 ; 1,7]) à 2 ans.

Pour l'ensemble des yeux naïfs avec donnée disponible (88% à 1 an et 86% à 2 ans), l'évolution moyenne de l'acuité visuelle était de 1,3 lettres (IC₉₅ [-3,1 ; 5,9]) à 1 an et -0,6 lettres (IC₉₅ [-5,5 ; 4,3]) à 2 ans.



Le succès thérapeutique à 2 ans, critère de jugement principal de l'étude, est défini comme une perte d'acuité visuelle de moins de 15 lettres par rapport à l'inclusion. Ce critère n'a été défini que pour les yeux pouvant perdre 15 lettres, les yeux dont l'acuité visuelle à l'inclusion est strictement inférieure à 15 lettres ont ainsi été exclus de cette analyse et considérés comme manquants afin de ne pas surestimer la proportion de succès thérapeutique.

En moyenne, dans cette étude, le succès thérapeutique à 2 ans était de 76 %, à la fois pour l'ensemble des yeux avec données disponibles (n=505, 14,7 % de données manquantes) et pour la sous-population des yeux naïfs de LUCENTIS à l'inclusion avec données disponibles (n=72, 20 % de données manquantes).

Une analyse de sensibilité a été réalisée considérant les données manquantes à M24 et les baisses d'acuité visuelle chez les patients ayant une acuité visuelle < 15 lettres à l'inclusion comme des échecs thérapeutiques et les améliorations d'acuité visuelle chez les patients ayant une acuité visuelle < 15 lettres à l'inclusion comme des succès thérapeutiques. Le succès thérapeutique sous cette hypothèse du biais maximal était de 66,2 % pour l'ensemble des yeux (résultats non disponibles pour les yeux naïfs).

Dans les études MARINA et ANCHOR portant sur des patients naïfs de LUCENTIS et ayant une injections par mois de LUCENTIS durant l'étude, les taux de succès était respectivement de 90,0% et 89,9 % à 2 ans dans le groupe LUCENTIS, de 52,9 % dans le groupe placebo de l'étude MARINA et 65,7 % dans le groupe VISUDYNE (vertéporfine) (changement de traitement pour LUCENTIS pour 35 % des patients à 18 mois).

Dans l'étude PIER, portant sur des patients naïfs de LUCENTIS et ayant une injection par mois durant les 3 premiers mois puis une injection de LUCENTIS tous les 3 mois durant l'étude (schéma posologique plus proche du RCP), le taux de succès était de 82 % à 2 ans dans le groupe LUCENTIS et de 41,3 % dans le groupe Placebo (changement de traitement pour LUCENTIS à partir du 14^{ème} mois pour 60% des patients).

Chez les yeux naïfs de LUCENTIS à l'inclusion, près de la moitié des yeux (44,2 %) ont gagné au moins 5 lettres à 2 ans. Un quart des yeux naïfs de LUCENTIS (26 %) et 13,5 % de l'ensemble de la population présentaient une amélioration de plus de 15 lettres à 2 ans.

Sur la population d'analyse « yeux », un modèle de régression logistique recherchant les facteurs prédictifs de l'échec thérapeutique (perte ≥15 lettres) a été construit. Un effet aléatoire centre a été pris en compte dans le modèle pour tenir compte de l'hétérogénéité au niveau de la mesure d'acuité visuelle selon les centres.

Une augmentation significative du risque d'échec avec l'âge a été mise en évidence (âge en classe de 5 ans centré sur 75 ans, OR =1,2 IC₉₅ [1,02 ; 1,41], p=0,03). L'odds-ratio estimé pour l'acuité visuelle initiale était de 0,34 (IC₉₅ [0,11;1,04], p=0,06) montrant une tendance, non significative, à un moindre taux d'échecs observés chez les patients ayant une acuité visuelle initiale < 30 lettres. Les autres facteurs étaient non significatifs (nombre de consultations de surveillance, œil non-naïf d'anti-VEGF à l'inclusion). Le maintien de l'efficacité du traitement au cours du temps (un des objectifs de l'étude) n'a pas été étudié, l'ancienneté du traitement par LUCENTIS n'ayant pas été testée dans le modèle.

Sur la sous-population des yeux naïfs de LUCENTIS (n=72), une recherche des facteurs prédictifs de l'échec thérapeutique (perte ≥15 lettres) a également été réalisée. Les facteurs significativement associés au risque d'échec thérapeutique à 2 ans étaient les mêmes que dans la population globale : augmentation du risque avec l'âge (âge centré sur 75 ans, OR =1,71 IC₉₅ [1,02 ; 1,41] par augmentation de 5 ans, p=0,04) et pour les AV initiales élevées (AV à l'inclusion centré sur 55 lettres, OR =1,71 IC₉₅ [1,02 ; 1,41] par augmentation de 5 lettres, p=0,002). Une tendance non significative à la réduction du risque d'échec avec l'augmentation du nombre d'injections était observée (OR=0,77 IC₉₅ [0,54 ; 1] par injection supplémentaire, p=0,10). L'impact du respect des recommandations concernant la phase d'induction du traitement (3 premières injections réalisées avec délai ≤ 35 jours entre les injections) sur le risque d'échec n'a pas été testé dans le modèle.

5.4. Conditions d'utilisation de LUCENTIS au cours des 2 ans de suivi

5.4.1. Respect des conditions d'instauration de traitement

Les conditions d'initiation de traitement par LUCENTIS telles que définies dans sa Fiche d'Information Thérapeutique (FIT) ont été globalement bien respectées : les yeux dont le traitement a été instauré à l'inclusion présentaient majoritairement des néovascularisations rétrofovéolaires (78 %), une acuité visuelle comprise entre 25 et 70 lettres ETDRS (77 %) et tous les yeux présentaient une lésion inférieure à 12 diamètres papillaires.

Par ailleurs, la dose (0,5 mg) a été respectée pour la quasi-totalité des injections réalisées (96,3 %).

En revanche, moins d'un quart des patients naïfs ont eu la phase d'induction recommandée avec 3 injections de LUCENTIS espacées de moins de 35 jours. Près d'un tiers des patients naïfs ont eu moins de 3 injections lors de la première année de suivi (25 yeux sur 80, 31,3%) et un quart des yeux similaires aux études pivots (14 yeux sur 54, 26%). Un patient naïf sur 5 a eu au total moins de 3 injections de LUCENTIS en 2 ans (15 sur les 72 patients suivis à 2 ans).

Le délai moyen entre la 1^{ère} et la 2^{ème} injections d'induction était de 54 ± 65 jours (médiane=35 ; min-max=12-353) et le délai moyen entre la 2^{ème} et la 3^{ème} injections d'induction était de 100 ± 112 jours (médiane=42 ; min-max=27-532).

Globalement, le retraitement du patient n'était pas systématique en phase d'induction (36,6% d'injections systématiques) et n'était pas dû à une perte observée de l'acuité visuelle en phase de maintien (5,4 % liées à une baisse d'AV) comme cela est préconisé dans le RCP. La décision de retraitement était principalement basée sur les résultats de l'OCT (42% en phase d'induction et 66% en phase d'entretien).

Le nombre moyen de consultations de surveillance est de 6,1 ± 3,4 consultations au cours de la 1^{ère} année de suivi et de 4,9 ± 3,5 consultations au cours de la 2^{ème} année de suivi.

Concernant les examens post-injections préconisés, la pression intraoculaire était mesurée après 44,8 % des injections, un fond d'œil était réalisé après 59,9 % des injections et un examen du segment antérieur après 51,6% des injections.

Ces données mettent en évidence un sous-traitement et une sous-surveillance des patients lors du traitement par LUCENTIS en conditions réelles par rapport à ce qui est recommandé dans le RCP de LUCENTIS.

Sur les 140 patients bilatéraux ayant les deux yeux traités par LUCENTIS, 12,1% ont eu un traitement simultané des 2 yeux.

5.4.2. Fréquence des injections de LUCENTIS au cours du suivi

Le nombre moyen d'injections de LUCENTIS au cours des 2 premières années de suivi était de $5,1 \pm 4,3$ injections (min=0, Q1=2, médiane=4, Q3=8, max=21) pour l'ensemble des yeux avec suivi à 2 ans et de $5,0 \pm 3,4$ (min=1, Q1=3, médiane=4, Q3=6, max=21) pour les yeux naïfs suivis à 2 ans.

Cinquante quatre patients (76 yeux (12,8%)) n'ont reçu aucun traitement pour la DMLA (ni LUCENTIS, ni autre traitement) au cours du suivi. La durée moyenne de suivi de ces patients dans l'étude était de $22,6 \pm 5,0$ mois (DM=4, médiane=24, min-max=2-27). L'évolution moyenne d'AV à 2 ans (33% de données manquantes) était de -2 ± 11 lettres ETDRS (min=-34, Q1=-6, médiane=0, Q3=3, max=15).

5.4.3. Autres traitements de la DMLA reçus au cours du suivi

Au cours des 2 ans de suivi, le principal traitement de la DMLA autre que LUCENTIS administré aux patients était VISUDYNE (9,0 % des yeux), souvent utilisé en combinaison avec LUCENTIS (7,4% des yeux). Onze yeux (1,9 %) ont reçu au moins une injection de MACUGEN au cours du suivi et 13 yeux (2,2 %) ont reçu au moins une injection d'AVASTIN.

5.5. Evolution sur 2 ans de la vision fonctionnelle (VFQ-25) et du score d'utilité EQ-5D

La vision fonctionnelle moyenne des patients a faiblement diminué au cours des 2 ans de suivi de l'étude (score VFQ-25 moyen à l'inclusion : 75,6 points, évolution moyenne : $-4,83 \pm 14,88$ points sur 2 ans (données disponibles pour 89,6% des patients). Le score EQ-5D, peu sensible à de faibles variations de la vision, est resté stable au cours des 2 ans de suivi (0,82 à l'inclusion et 0,79 à 2 ans) (données disponibles pour 86,7% des patients).

5.6. Sécurité de LUCENTIS

Comme défini dans le protocole de l'étude, seuls les évènements indésirables graves suspectés d'être liés au traitement médicamenteux de la DMLA devaient être déclarés par les investigateurs de l'étude.

Ce recueil des effets indésirables graves a été complété par le recueil systématique de tous les décès survenus chez les patients inclus dans l'étude LUEUR, ainsi que tous les décollements de l'épithélium pigmentaire même déclarés comme non-graves par l'investigateur, comme imposé dans le plan de gestion des risques (PGR) de LUCENTIS et tel que demandé par l'EMA et la FDA. Si un patient n'était pas joint lors de ces contacts téléphoniques annuels, la CRO contactait l'investigateur afin de connaître le statut clinique et vital du patient. Le cas échéant, la CRO contactait le médecin traitant, la famille du patient voire sa mairie de naissance afin de recueillir ces informations.

Ainsi, certains décès sont recueillis dans le cadre de cette étude alors qu'ils ne sont pas suspectés d'être liés au traitement de la DMLA.

Certains investigateurs ont déclaré des évènements indésirables graves qui n'étaient pas suspectés d'être liés à un traitement médicamenteux de la DMLA. Ces évènements indésirables graves sont présentés dans le rapport de l'étude, bien que ne faisant pas l'objet d'un recueil systématique et exhaustif.

Pour l'ensemble des patients éligibles au suivi (inclus ou non dans la population d'analyse, n=534), 33 évènements indésirables graves (EIGs) ont été rapportés pour 24 patients durant les 2 ans de suivi, parmi lesquels 17 décès.

Six de ces EIGs survenus chez 4 patients étaient suspectés par l'investigateur d'être lié au traitement par LUCENTIS (hypertension oculaire, hernie de l'iris, trabéculéctomie, insuffisance coronaire, infarctus du myocarde et embolie pulmonaire). Ces EIGs ont entraîné le décès chez 2 patients (infarctus du myocarde et embolie pulmonaire).

Au total 0,7% des patients éligibles ont présenté au moins un EIG suspecté d'être lié au traitement par LUCENTIS.

En ce qui concerne les patients naïfs de LUCENTIS éligibles à un suivi, 7 d'entre eux (7,7 %) ont présenté au moins un EIG au cours des 2 ans de suivi, dont 6 décès.

Aucun des EIGs déclarés survenus chez les patients naïfs de LUCENTIS n'a été suspecté par l'investigateur d'être lié au traitement par LUCENTIS.

Les 7 EIGs étaient les suivants :

- une affection oculaire : déchirure de l'épithélium pigmentaire (26 jours après la dernière injection).
- une affection du système nerveux : décès dû à un accident vasculaire cérébral (femme de 92 ans, date de la dernière injection renseignée = 11 mois avant l'EIG).
- une affection tumorale : décès suite à un carcinome hépatocellulaire.
- 4 décès sans informations (délais depuis la dernière injection = 16 jours, 6 mois et 18 mois).

La plupart des EI non graves suspectés d'être liés au traitement (23) étaient des EIs mentionnés dans le RCP des produits utilisés au cours du traitement à l'exception de 2 EIs suspectés d'être liés à LUCENTIS (madarose bilatérale et ulcère cornéen central) et d'un EI suspecté d'être lié à l'utilisation de Kenacort (myodésopsie).

Les injections du LUCENTIS ont été arrêtées pour un patient suite à un événement grave (hernie de l'iris) suspecté d'avoir été favorisé par les injections intravitréennes de LUCENTIS.

6 Conclusion

Les 592 yeux inclus dans cette étude (517 patients) étaient très majoritairement traités au préalable par LUCENTIS (85 %) : 90 yeux naïfs et 502 yeux déjà traités. L'ancienneté du diagnostic de DMLA était en moyenne de 16 mois.

Le pourcentage de succès thérapeutique (perte de moins de 15 lettres à 2 ans) observé en vie réelle est de 75,8 % des yeux analysés et 76,4 % des yeux débutant LUCENTIS à l'inclusion versus 82% dans l'étude PIER (essai clinique avec schéma posologique proche du RCP). Si on considère les données manquantes comme des échecs (15 % de données manquantes à 2 ans), le taux de succès sur l'ensemble des yeux analysés est de 66 %.

L'acuité visuelle reste stable à 2 ans avec une variation moyenne de -0,62 lettres (IC_{95%} [-5,51 ; 4,26]) pour les yeux initiant LUCENTIS (15 % de données manquantes). Un quart des yeux naïfs de LUCENTIS (26 %) et 13,5 % de l'ensemble de la population ont une amélioration de plus de 15 lettres à 2 ans.

Les conditions d'instauration du traitement par LUCENTIS telles que définies dans la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT) sont globalement bien respectées : les yeux dont le traitement a été instauré à l'inclusion présentent majoritairement des néovascularisations rétrofovéolaires (78 %), une acuité visuelle comprise entre 25 et 70 lettres ETDRS (77 %) et tous les yeux présentent une lésion inférieure à 12 diamètres papillaires.

La phase d'induction recommandée de 3 injections espacées de moins de 35 jours n'est en pratique pas réalisée. Près d'un tiers des patients naïfs ont moins de 3 injections (31,3%) lors de la première année de traitement et 7,5% des patients ont une seule injection. Le délai moyen entre la 1ère et la 2ème injections d'induction est de 54 jours (médiane=35) et le délai moyen entre la 2ème et la 3ème injections d'induction est de 100 jours (médiane=42).

Le nombre moyen de consultations de surveillance est de 6 consultations au cours de la 1^{ère} année de suivi et de 5 consultations au cours de la 2^{ème} année de suivi.

Concernant la sécurité du traitement, 6 effets indésirables graves suspectés d'être liés au traitement par LUCENTIS ont été déclarés dans l'étude (hypertension oculaire, hernie de l'iris, trabéculectomie, insuffisance coronaire, infarctus du myocarde et embolie pulmonaire) et concernaient 4 patients (0,7 %). Ces EIGs ont entraîné le décès chez 2 patients (infarctus du myocarde et embolie pulmonaire).



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 janvier 2012

Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 14 décembre 2011 a fait l'objet d'une audition le 18 janvier 2012

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable
Boîte de 1 flacon de 0,23 ml (CIP : 378 101-5)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

ranibizumab

Liste I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie

Médicament d'exception

Classe ATC : S01LA04

Date de l'AMM : décision européenne du 22 janvier 2007

Modification de l'AMM : 19 décembre 2007 (modification du conditionnement)
6 janvier 2011 (extension d'indication à l'œdème maculaire diabétique)
27 mai 2011 (extension à l'œdème maculaire dû à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités de l'extension d'indication dans le traitement chez l'adulte de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ranibizumab

1.2. Indication

« LUCENTIS est indiqué chez l'adulte dans :

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
- le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)
- **le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).**»

1.3. Posologie

« Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

[...]

Traitement de la baisse visuelle due à l'OMD ou à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion veineuse rétinienne (OVR)

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.

Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le ranibizumab. Si aucune amélioration de l'acuité visuelle n'est constatée à l'issue d'une première série de trois injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée.

Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.

En cas de nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à l'OMD ou à l'œdème maculaire secondaire à l'OVR constatée lors d'un contrôle, le traitement doit être réinstauré. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives (ceci impliquant un minimum de deux injections). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.

Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR.

Lucentis peut être administré de façon concomitante à la photocoagulation au laser ainsi que chez les patients ayant été traités antérieurement par photocoagulation au laser. Si les deux traitements sont réalisés le même jour, Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser.

Mode d'administration

Comme pour tous les médicaments à usage parentéral, Lucentis doit être contrôlé visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration.

Avant le traitement, le patient doit être informé qu'il doit s'auto-administrer un collyre antibactérien (4 fois par jour pendant 3 jours avant et après chaque injection).

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

Pour toute information concernant la préparation de Lucentis, voir rubrique 6.6.

L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitrénne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire. Le volume de 0,05 ml peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Groupes de patients particuliers

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Lucentis ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent suite à un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité dans ces sous-groupes de patients.

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée.

Origine ethnique

L'expérience avec ce traitement est limitée chez les personnes autres que celles d'origine Caucasiennne. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

| | |
|---------|---|
| S | organe sensoriel |
| S01 | médicaments ophtalmologiques |
| S01L | médicaments pour les troubles oculaires vasculaires |
| S01LA | agents anti-néovascularisation oculaire |
| S01LA04 | ranibizumab |

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

LUCENTIS 10 mg/ml est le seul anti-VEGF indiqué dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR.

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

OZURDEX 700 µg (dexaméthasone en implant intravitréen) est indiqué dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) (SMR important).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

La photocoagulation au laser en grille peut être utilisée dans le traitement des OBVR.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni deux études de phase III de 12 mois ayant comparé le ranibizumab à des injections intravitréennes (IVT) simulées, l'une chez des patients ayant un œdème maculaire secondaire à une OBVR (BRAVO), l'autre à une OVCR (CRUISE).

Les résultats de l'extension en ouvert à un 1 an de ces études (prévue pour 2 ans, étude HORIZON) ont été fournies. Cette phase d'extension avait pour objectif principal l'évaluation de la tolérance à moyen terme.

➤ Etudes initiales BRAVO et CRUISE

Ces études ont été réalisées selon un protocole similaire.

| | Etude BRAVO | Etude CRUISE |
|------------------------------|--|--|
| Objectif principal | Evaluer l'efficacité d'IVT mensuelles de ranibizumab par rapport au placebo (IVT simulées) en termes d'amélioration de l'acuité visuelle corrigée (MAVC) après 6 mois de traitement. | |
| Méthode | Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle. | |
| Population étudiée | Patients avec OM secondaire à une <u>OBVR</u> (atteignant un quadrant ou moins de la rétine) ou <u>hémi-OBVR</u> (atteignant plus d'un quadrant et jusqu'à 3 quadrants de la rétine) avec atteinte fovéale. ≥ 18 ans 1 seul œil inclus par patient MAVC : entre 20/40 et 20/400 (équivalent Snellen) ECR ≥ 250 µm | Patients avec OM secondaire à une OVCR (atteignant 3 quadrants ou plus de la rétine) avec atteinte fovéale. ≥ 18 ans 1 seul œil inclus par patient MAVC : entre 20/40 20/320 (équivalent Snellen) ECR ≥ 250 µm |
| Schéma de l'étude | <ul style="list-style-type: none"> - 0 à 6 mois : injections mensuelles - 6 à 12 mois : suivi des patients avec surveillance mensuelle et retraitement possible. Les patients initialement traités par IVT simulées étaient transférés dans le groupe ranibizumab 0,5 mg. Maintien du double aveugle. Critères de retraitement : MAVC ≤ 20/40 ou ECR ≥ 250 µm - 12 à 36 mois : phase d'extension (étude HORIZON). Suivi des patients avec surveillance trimestrielle minimum et retraitement possible par ranibizumab 0,5 mg. | |
| Groupes de traitement | <ul style="list-style-type: none"> - ranibizumab 0,3 mg (posologie hors AMM) - ranibizumab 0,5 mg - placebo (IVT simulées) | |

| | Etude BRAVO | Etude CRUISE |
|---|--|---|
| Traitement de secours | <ul style="list-style-type: none"> - 0 à 6 mois : traitement de secours par laser (traitement de référence dans les OBVR uniquement) à partir du mois 3 en fonction de critères prédéfinis puis réévaluation chaque mois pour les patients qui n'ont pas atteints ces critères. - 6 à 12 mois : idem à partir du mois 9. <p>Critères du traitement de secours par laser :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MAVC \leq 20/40 ou ECR \geq 250 μm - <u>ET</u> gain de moins de 5 lettres ou perte de moins de 50 μm d'ECR entre M3 ou M9 et les 3 visites précédentes. | Pas de traitement de secours en l'absence de traitement de référence dans les OVCR. |
| Critère de jugement principal | Variation moyenne de la MAVC à 6 mois par rapport à la valeur initiale mesurée sur l'échelle ETDRS. | |
| Parmi les critères de jugement secondaires | Pourcentage de patients avec un gain de MAVC \geq 15 lettres à 6, 12 et 24 mois. Pourcentage de patients avec une perte de MAVC $<$ 15 lettres à 6 mois. Variation moyenne de la MAVC (ETDRS) à 12 et 24 mois par rapport à la valeur initiale. | |

Résultats :

➤ **Etude BRAVO (OBVR)**

Un total de 397 patients a été inclus et randomisé en 3 groupes :

- 134 dans le groupe ranibizumab 0,3 mg
- 131 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg
- 132 dans le groupe injections simulées.

Dans l'étude à long terme, 304 patients ayant terminé la première phase de l'étude et pour lesquels l'investigateur a jugé que la prolongation du traitement pourrait être bénéfique, ont été inclus :

- 103 dans le groupe initialement ranibizumab 0,3 mg
- 104 dans le groupe initialement ranibizumab 0,5 mg
- 97 dans le groupe initialement injections simulées/ranibizumab 0,5 mg.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes dans les trois groupes.

Les patients étaient âgés en moyenne d'environ 66 ans. L'acuité visuelle moyenne des patients était de 53 à 56 lettres (ETDRS) en fonction des groupes avec un minimum de 16 lettres et un maximum de 79 lettres. L'épaisseur centrale de la rétine (ECR) moyenne était de 488,0 à 551,7 μ m en fonction des groupes avec un minimum de 117 μ m et un maximum de 1485 μ m. En fonction des groupes, 51,5 à 57,3 % des patients avaient eu un diagnostic d'occlusion veineuse rétinienne $<$ 3 mois.

Environ 18% des patients avaient reçu un traitement préalable pour leur OVR dans l'œil étudié, dont 6% par anti-VEGF.

Le nombre moyen d'injections au cours des 6 premiers mois a été de 5,7 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et de 5,5 dans le groupe injection simulée.

Entre 6 et 12 mois, le nombre moyen d'injections a été de 2,7 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et de 3,6 dans le groupe injections simulées puis ranibizumab 0,5 mg.

Critère de jugement principal :

La dose de 0,3 mg de ranibizumab n'étant pas recommandée par l'AMM, seuls les résultats obtenus à la dose de 0,5 mg seront présentés.

La variation moyenne de la MAVC à 6 mois par rapport à la valeur initiale a été plus importante avec le ranibizumab 0,5 mg qu'avec les injections simulées avec une différence de + 10,6 lettres (voir tableau 2).

Tableau 2 : Evaluation de la MAVC sur l'échelle ETDRS (étude BRAVO)

| | Ranibizumab 0,5 mg N = 131 | Injections simulées N = 132 | p |
|---|---------------------------------------|--|----------|
| MAVC initiale moyenne | 53,0 ± 12,5 | 54,7 ± 12,2 | - |
| Variation de la MAVC moyenne à 6 mois par rapport à la valeur initiale | + 18,3 ± 13,2 | + 7,3 ± 13,0 | <0,0001 |

Critères de jugement secondaires :

A 6 mois :

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 61,1% avec le ranibizumab 0,5 mg et de 28,8% avec les injections simulées.

Le pourcentage de patients ayant eu une perte de MAVC < 15 lettres a été de 98,5% avec le ranibizumab 0,5 mg et de 95,5% avec les injections simulées.

A partir de 6 mois, les patients du groupe injections simulées ont reçu du ranibizumab à la dose de 0,5 mg.

A 12 mois :

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 60,3 % avec le ranibizumab 0,5 mg et de 43,9 % avec les injections simulées.

Le pourcentage de patients ayant eu une perte de MAVC < 15 lettres a été de 97,7% avec le ranibizumab 0,5 mg et de 93,9 % avec les injections simulées.

La variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été de +18,3 ($\pm 14,6$) lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et de +12,1 ($\pm 14,6$) lettres dans le groupe injections simulées puis ranibizumab 0,5 mg.

A 24 mois, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été de +17,1 ($\pm 16,9$) lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et de +15,1 ($\pm 13,9$) lettres dans le groupe injections simulées puis ranibizumab 0,5 mg.

➤ **Etude CRUISE (OVCR)**

Un total de 392 patients a été inclus et randomisé en 3 groupes :

- 132 dans le groupe ranibizumab 0,3 mg
- 130 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg
- 130 dans le groupe injections simulées.

Dans l'étude à long terme, 304 patients ayant terminé la première phase de l'étude et pour lesquels l'investigateur a jugé que la prolongation du traitement pourrait être bénéfique, ont été inclus :

- 107 dans le groupe initialement ranibizumab 0,3 mg
- 99 dans le groupe initialement ranibizumab 0,5 mg
- 98 dans le groupe initialement injections simulées/ranibizumab 0,5 mg.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes dans les trois groupes.

Les patients étaient âgés en moyenne d'environ 67 ans. L'OVR était centrale (4 quadrants) chez 91,6% à 96,9% des patients en moyenne. L'acuité visuelle moyenne des patients était de 47,4 à 49,2 lettres (ETDRS) en fonction des groupes avec un minimum de 16 lettres et un maximum de 73 lettres. L'épaisseur centrale de la rétine (ECR) moyenne était de 679,9 à

688,7 µm en fonction des groupes avec un minimum de 126 µm et un maximum de 1651 µm.

Environ 13% des patients avaient reçu un traitement préalable pour leur OVR dans l'œil étudié, dont 7% par anti-VEGF.

Le nombre moyen d'injections au cours des 6 premiers mois a été de 5,6 dans le groupe ranibizumab et de 5,5 dans le groupe injection simulée.

Entre 6 et 12 mois, le nombre moyen d'injections a été de 3,3 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et de 3,7 dans le groupe injections simulées puis ranibizumab 0,5 mg.

Critère de jugement principal :

La dose de 0,3 mg de ranibizumab n'étant pas recommandée par l'AMM, seuls les résultats obtenus à la dose de 0,5 mg seront présentés.

La variation moyenne de la MAVC à 6 mois par rapport à la valeur initiale a été plus importante avec le ranibizumab 0,5 mg qu'avec les injections simulées avec une différence de +13,8 lettres (voir tableau 3).

Tableau 3 : Evaluation de la MAVC sur l'échelle ETDRS (étude CRUISE)

| | Ranibizumab 0,5 mg N = 130 | Injections simulées N = 130 | p |
|---|---------------------------------------|--|----------|
| MAVC initiale moyenne | 48,1 ± 14,6 | 49,2 ± 14,7 | - |
| Variation de la MAVC moyenne à 6 mois par rapport à la valeur initiale | + 14,9 ± 13,2 | + 0,8 ± 16,2 | <0,0001 |

Critères de jugement secondaires :

A 6 mois :

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 47,7% avec le ranibizumab 0,5 mg et de 16,9% avec les injections simulées.

Le pourcentage de patients ayant eu une perte de MAVC < 15 lettres a été de 98,5% avec le ranibizumab 0,5 mg et de 84,6% avec les injections simulées.

A partir de 6 mois, les patients du groupe injections simulées ont reçu du ranibizumab à la dose de 0,5 mg.

A 12 mois :

Le pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres a été de 50,8 % avec le ranibizumab 0,5 mg et de 33,3 % avec les injections simulées.

Le pourcentage de patients ayant eu une perte de MAVC < 15 lettres a été de 97,7% avec le ranibizumab 0,5 mg et de 90,0 % avec les injections simulées.

La variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été de +13,9 (±14,2) lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et de +7,3 (±15,9) lettres dans le groupe injections simulées puis ranibizumab 0,5 mg.

A 24 mois, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été de +12,9 (±17,9) lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et de +6,3 (±17,3) lettres dans le groupe injections simulées puis ranibizumab 0,5 mg.

3.2. Tolérance

3.2.1. Données issues des études cliniques

Le profil de tolérance du ranibizumab observé au cours des études BRAVO, CRUISE et HORIZON a été similaire à celui observé chez les patients traités par ranibizumab pour une DMLA néovasculaire et pour un œdème maculaire diabétique.

3.2.2. Résumé des caractéristiques du produit

Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment ($\geq 1/10$) rapportés après l'injection de LUCENTIS sont : des douleurs oculaires, des hyperhémies oculaires, des augmentations de la pression intraoculaire, des hyalites, des décollements du vitré, des hémorragies rétiniennes, des troubles visuels, des corps flottants vitréens, des hémorragies conjonctivales, des irritations oculaires, des sensations de corps étranger dans l'oeil, des sécrétions lacrymales accrues, des blépharites, des sécheresses oculaires et des prurits oculaires.

Les injections intravitréennes, y compris celle avec LUCENTIS ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes. Les injections intravitréennes doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie strictes (l'Afssaps a élaboré des recommandations de bonnes pratiques d'injection intravitréenne qui ont été actualisées le 11 février 2011).

Par ailleurs, des élévations transitoires de la pression intraoculaire ont été très fréquemment observées dans les 60 minutes suivant l'injection de LUCENTIS. Des élévations prolongées de la pression intraoculaire ont également été observées. Par conséquent, la pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

Une survenue fréquente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) d'infections des voies urinaires a été observée mais uniquement chez les patients traités pour un œdème maculaire diabétique.

Les effets indésirables non oculaires très fréquents sont une rhinopharyngite, des céphalées et une arthralgie, et fréquents, une anémie, des réactions d'hypersensibilité, une anxiété, une toux et des nausées.

3.2.3. Plan de gestion de risques (PGR)

Les effets indésirables surveillés dans le PGR sont :

- risques identifiés : endophtalmie, inflammation intra-oculaire, déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine, déchirure de la rétine, décollement de la rétine, hémorragie intravitréenne, augmentation de la pression intra-oculaire, cataracte traumatique et réactions d'hypersensibilité ;
- risques potentiels : infarctus du myocarde, événements thromboemboliques artériels non myocardiques, événements thromboemboliques veineux, hypertension, hémorragie non oculaire, protéinurie et altération du flux sanguin rétinien ;
- autres risques : utilisation hors AMM, traitement bilatéral et surdosage.

1 <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Bonnes-Pratiques-d-injection-intra-vitreenne-IVT-Mise-au-point>

3.3. Conclusion

Le ranibizumab a été évalué dans deux études randomisées en double aveugle versus des injections intravitréennes (IVT) simulées chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) dans une étude (n = 397) ou à une occlusion de la veine centrale rétinienne (OVCR) dans une autre étude (n = 392).

Le protocole de ces 2 études était similaire. Les injections intravitréennes de ranibizumab (0,5 mg) ou simulées ont été réalisées une fois par mois pendant 6 mois. Les patients, y compris ceux du groupe injections simulées, étaient ensuite retraités selon la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) ou l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) par ranibizumab (0,5 mg) jusqu'à 12 mois et pendant une phase d'extension de 2 ans dont seuls les résultats à 1 an sont disponibles.

Les patients inclus dans l'étude BRAVO pouvaient bénéficier d'un traitement de secours par laser à partir du mois 3, selon leur MAVC et leur ECR. Le nombre total moyen d'injection jusqu'à 12 mois a été entre 8 et 9 dans chacun des groupes de traitement et de 2 à 3 au cours de la 2^{ème} année de traitement.

Chez les patients atteints d'OBVR, la variation moyenne de la MAVC à 6 mois par rapport à la valeur initiale (critère de jugement principal) a été plus importante avec le ranibizumab qu'avec les injections simulées (+18,3 lettres sur l'échelle ETDRS² vs +7,3 lettres soit une différence de +10,6 lettres ; p < 0,0001). Les données suggèrent le maintien du gain par rapport à la valeur initiale jusqu'à 24 mois (+17,1 lettres) chez les patient traités par ranibizumab tout au long de l'étude.

Chez les patients atteints d'OVCR, la variation moyenne de la MAVC à 6 mois par rapport à la valeur initiale (critère de jugement principal) a été plus importante avec le ranibizumab qu'avec les injections simulées (+14,9 lettres vs +0,8 lettres soit une différence de +13,8 lettres ; p < 0,0001). Les données suggèrent le maintien du gain par rapport à la valeur initiale jusqu'à 24 mois (+12,9 lettres) chez les patient traités par ranibizumab tout au long de l'étude.

Le profil de tolérance du ranibizumab chez les patients atteints d'occlusions veineuses rétinienne est similaire à celui observé chez les patients atteints de DMLA néovasculaire ou d'œdème maculaire diabétique traités par ranibizumab. Les injections intravitréennes ont été associées à des endophtalmies (< 1 %), inflammations intraoculaires, décollements rhégomatogènes de la rétine, déchirures de la rétine, cataractes traumatiques). Des élévations transitoires ou prolongées de la pression intraoculaire ont été observées (≥ 10 %). Les effets indésirables non oculaires très fréquents (≥ 10 %) sont une rhinopharyngite, des céphalées et une arthralgie, et fréquents (≥ 1 % et < 10 %), une anémie, des réactions d'hypersensibilité, une anxiété, une toux et des nausées. Le risque d'événements thromboemboliques myocardiques et non myocardiques sont surveillés dans le plan de gestion des risques du ranibizumab.

Il n'existe pas de données de comparaison directe entre LUCENTIS et OZURDEX (implant de dexaméthasone dosé à 700 µg), seul autre médicament ayant une AMM dans l'œdème maculaire consécutif à une occlusion veineuse rétinienne. Toutefois, les résultats des études d'efficacité pour ces deux médicaments suggèrent que LUCENTIS apporte une quantité d'effet plus importante en termes d'amélioration de l'acuité visuelle qu'OZURDEX. Par ailleurs, on dispose avec LUCENTIS de résultats à plus long terme, jusqu'à 2 ans, montrant le maintien de l'amélioration de l'acuité visuelle obtenue après la 1^{ère} année de traitement. Le schéma posologique actuel d'OZURDEX ne permet qu'un retraitement au bout de 6 mois après l'injection du premier implant. Cependant, ce schéma posologique de deux injections

² *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

d'OZURDEX à intervalle de 6 mois peut présenter un avantage en première intention chez certains patients, en particulier les personnes âgées, comparé aux injections multiples de LUCENTIS (8-9 injections la première année de traitement).

Pour rappel, les données disponibles pour OZURDEX montrent dans une étude ayant inclus des patients atteints d'un œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OCVR que le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC d'au moins 15 lettres (critère de jugement principal) a été plus important qu'avec l'injection simulée de l'implant après 3 mois de traitement (22,4 % versus 12,4 % ; $p = 0,008$). Cette différence n'est plus observée après 6 mois (19,4 % versus 18,3 % dans une étude et 23,5 % versus 17,0 % dans une autre étude).

Avec LUCENTIS, le pourcentage de patients ayant un gain de MAVC d'au moins 15 lettres à 6 mois (critère de jugement secondaire) a été plus élevé qu'avec les injections simulées dans les OBVR (61,1% versus 28,8 %) et dans les OVCR (47,7 % versus 16,9 %).

Le profil de tolérance est différent avec OZURDEX (uniquement oculaires, les plus fréquents étant l'augmentation de la pression oculaire (24 %) et une hémorragie conjonctivale (14,7 %, liée à la procédure d'injection).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

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

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

Intérêt de santé publique :

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

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

Au vu des données disponibles, à court terme, un impact modéré de la spécialité LUCENTIS est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement.

En l'absence de donnée disponible, l'impact de LUCENTIS sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est pas quantifiable.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique est discutable, du fait notamment d'incertitudes sur le respect des modalités de prise en charge (en particulier sur la réalisation systématique d'une angiographie avant traitement), sur le nombre d'injections optimal et sur les critères de retraitement.

Cependant, la spécialité LUCENTIS pourrait toutefois être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe une alternative thérapeutique médicamenteuse (OZURDEX).

Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à OZURDEX dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique

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

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

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

La dexaméthasone en implant intravitréen (OZURDEX) a une AMM dans le traitement des patients adultes ayant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse ou de la veine centrale de la rétine depuis juillet 2010. C'est un traitement de première intention.

Divers médicaments sont utilisés hors AMM par voie systémique sans avoir été évalués dans le cadre d'études cliniques.

La triamcinolone retard (KENACORT retard) est utilisée hors AMM en injection intravitréenne. Sa formulation non adaptée à la voie intravitréenne et comporte un conservateur qui expose à des réactions locales à type de pseudo-endophtalmies. Les autres complications sont la cataracte quasi constante après deux injections et l'hypertonie oculaire.

D'autres thérapeutiques sont utilisées :

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

4.3.2. Place de la spécialité

Comme OZURDEX, LUCENTIS est un traitement de première intention de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine. En l'absence de donnée de comparaison directe entre LUCENTIS et OZURDEX, le choix de l'un ou l'autre de ces médicaments se fera en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections mensuelles dans le cas de LUCENTIS, la présence du cristallin et l'existence d'un glaucome en raison du risque d'hypertension intraoculaire accru et de cataracte avec OZURDEX, seront des critères importants à prendre en compte pour l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements.

Une angiographie à la fluorescéine doit être réalisée avant la mise sous traitement afin d'écartier les formes ischémiques qui ne sont pas des indications de LUCENTIS. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement et il est recommandé de la surveiller.

L'absence d'amélioration de l'acuité visuelle lors de 3 injections consécutives mensuelles justifie l'arrêt du traitement.

4.4. Population cible

D'après les données de la « Beaver Dam Eye Study »^{3,4}, l'incidence annuelle de l'OBVR est estimée à 0,12 % et l'incidence annuelle de l'OVCR est estimée à 0,03 % dans une population âgée de 43 ans à 84 ans. En rapportant ces chiffres à la population française de 43 ans et plus, on estime à 35 000 le nombre de patients atteints d'OBVR chaque année et 10 000 le nombre de patients atteints d'OVCR⁵.

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

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

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

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication du traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR), et aux posologies de l'AMM.

Médicament d'exception : la fiche d'information thérapeutique sera actualisée en conséquence.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

La Commission souhaite réévaluer LUCENTIS dans cette indication dans un délai de 2 ans sur la base des données d'efficacité et de tolérance actualisées.

Demande d'étude :

La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires (justificatif cf. annexe), à moyen et long termes, en vue de la réévaluation de LUCENTIS, sur les principaux points suivants :

- les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans LUCENTIS ;
- les modalités de la prise en charge de ces patients (examens réalisés lors du bilan et au cours du suivi, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement) ;
- les effets indésirables des patients traités par LUCENTIS avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients.

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

Des données devront être disponibles au moment de la réévaluation de LUCENTIS.

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

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

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

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

ANNEXE : Justificatif de la demande de données complémentaires

Pour la spécialité LUCENTIS, indiqué dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR), des données complémentaires ont été demandées par la Commission de la transparence au cours de la séance du 16/11/2011.

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

- le respect des modalités de prise en charge (en particulier la réalisation systématique d'une angiographie avant traitement), le nombre optimal d'injections intra-vitréennes et les critères de retraitement ;
- l'impact sur le bénéfice en conditions réelles d'utilisation ;
- la place de LUCENTIS dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des occlusions veineuses rétinienne, en l'absence de données comparatives avec OZURDEX.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 juin 2011

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable
Boîte de 1 flacon de 0,23 ml (CIP : 378 101-5)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

ranibizumab

Liste I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie

Classe ATC : S01LA04

Date de l'AMM : décision européenne du 22 janvier 2007

Modification de l'AMM : 19 décembre 2007 (modification du conditionnement)

6 janvier 2011 (extension d'indication à l'œdème maculaire diabétique)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « traitement chez l'adulte de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique »

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ranibizumab

1.2. Indication

« LUCENTIS est indiqué chez l'adulte dans :

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
- **le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). »**

1.3. Posologie

« Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

Traitement de la DMLA néovasculaire

Dans la DMLA néovasculaire, la dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée une fois par mois en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.

Le traitement par Lucentis commence par une phase d'induction avec 1 injection par mois pendant 3 mois consécutifs, suivie d'une phase de maintien au cours de laquelle l'acuité visuelle des patients sera contrôlée une fois par mois. Si le patient présente une perte d'acuité visuelle de plus de 5 lettres (échelle ETDRS ou équivalent d'une ligne sur l'échelle de Snellen), Lucentis doit être administré.

Traitement de la baisse visuelle due à l'OMD

En cas de baisse visuelle due à un OMD, la dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.

Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le ranibizumab. Si aucune amélioration de l'acuité visuelle n'est constatée à l'issue d'une série de trois injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée.

Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.

En cas de nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à l'OMD constatée lors d'un contrôle, le traitement doit être réinstauré. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives (ceci impliquant un minimum de deux injections). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.

Lucentis peut être administré de façon concomitante à la photocoagulation au laser ainsi que chez les patients ayant été traités antérieurement par photocoagulation au laser. Si les deux traitements sont réalisés le même jour, Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser.

Groupes de patients particuliers

Insuffisance hépatique : Lucentis n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Insuffisance rénale : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique : Lucentis ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en raison du manque de données concernant la sécurité et l'efficacité dans ces sous-groupes de patients.

Patients âgés : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience est limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD.

Origine ethnique : L'expérience avec ce traitement est limitée chez les personnes autres que celles d'origine Caucasiennne. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

| | |
|---------|---|
| S | organe sensoriel |
| S01 | médicaments ophtalmologiques |
| S01L | médicaments pour les troubles oculaires vasculaires |
| S01LA | agents anti-néovascularisation oculaire |
| S01LA04 | ranibizumab |

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'y a pas de médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique strictement comparable ou non strictement comparable à LUCENTIS ayant une AMM dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres traitements non médicamenteux :

- la photocoagulation par laser
- la vitrectomie.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 4 études à l'appui de sa demande :

- une étude de phase III (RESTORE) ayant comparé le ranibizumab au ranibizumab associé au laser et au laser seul ;
- une étude de phase II (RESOLVE) ayant comparé le ranibizumab au placebo (injections intravitréennes simulées) ;
- deux études indépendantes :
 - l'étude DRCR Net ayant comparé le ranibizumab associé au laser au laser seul
 - l'étude READ-2 ayant comparé le ranibizumab à l'association ranibizumab + laser et au laser seul : cette étude ne sera pas détaillée dans la mesure où il s'agit d'une étude réalisée en ouvert et selon un schéma de traitement non conforme à l'AMM.

3.1. Efficacité

➤ Etude RESTORE : ranibizumab versus ranibizumab + laser et versus laser

| | |
|--|---|
| Objectif | Démontrer la supériorité du ranibizumab 0,5 mg en monothérapie ou associé au laser par rapport au laser seul chez des patients ayant une baisse de la vision consécutive à un œdème maculaire diabétique (OMD). |
| Méthode | Etude de phase III randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 mois. |
| Critères d'inclusion | ≥ 18 ans Diabète de type I ou II avec HbA1C ≤ 10% Perte visuelle due à un OMD focal ou diffus dans l'œil éligible au traitement par laser Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre 39 et 78 lettres ETDRS à une distance de 4 mètres (soit 20/32 à 20/160 équivalent Snellen) |
| Parmi les critères de non-inclusion | Traitement par agent anti-angiogénique (œil étudié) dans les 3 mois précédant la randomisation, comorbidités oculaires ayant nécessité ou nécessitant une corticothérapie ou une photocoagulation par laser (œil étudié) dans les 6 mois précédents ou pendant l'étude. |
| Groupes de traitement | Ranibizumab 0,5 mg en injection intravitréenne (IVT) + laser simulé Ranibizumab 0,5 mg en injection intravitréenne + laser Laser + IVT simulée |
| Schéma de traitement | <u>Injections intravitréennes de ranibizumab ou simulées :</u> <ul style="list-style-type: none">- Induction : 1 IVT mensuelle pendant 3 mois.- Maintien (jusqu'à 12 mois) : 1 IVT mensuelle jusqu'à stabilité de l'acuité visuelle = absence d'amélioration de la MAVC ou MAVC ≥ 84 lettres lors des 2 dernières visites consécutives. Reprise du traitement si baisse de la MAVC due à la progression de l'OMD selon avis de l'investigateur après OCT et/ou autres paramètres anatomiques Suspension des IVT si absence d'amélioration de la MAVC lors des 2 dernières visites consécutives <u>Photocoagulation par laser actif ou simulé :</u> A J1 selon les critères de l'ETDRS en 1 ou 2 sessions à 4 semaines d'intervalle. |

| | |
|---|---|
| | Retraitement à intervalle de 3 mois selon les critères de l'ETDRS si jugé nécessaire par l'investigateur. Laser actif ou simulé appliqué au moins 30 min avant l'IVT |
| Critère de jugement principal | Variation moyenne de la MAVC* du mois 1 au mois 12 par rapport à la valeur initiale. MAVC mesurée mensuellement. |
| Parmi les critères de jugement secondaires | Variation moyenne de la MAVC à 12 mois par rapport à la valeur initiale. Pourcentage de patients avec une MAVC \geq 10 lettres et \geq 15 lettres |

* : MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée

°: OCT : tomographie à cohérence optique

Résultats :

Randomisation de 345 patients dont 116 dans le groupe ranibizumab, 118 dans le groupe ranibizumab + laser et 111 dans le groupe laser.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes pour l'ensemble des paramètres :

- âge : 63 ans en moyenne
- type de diabète (moyenne population totale) : type I (11,2 %) et type II (88,8 %)
- HbA1c (moyenne population totale) : 7,3 %
- type d'OMD (moyenne) : focal (53,5 %), diffus (41,5 %), non précisé (5 %)
- épaisseur centrale de la rétine (moyenne) : 412 à 426 μ m
- acuité visuelle (moyenne) : 62 à 65 lettres (ETDRS)
- pression intra-oculaire (moyenne population totale) : 15,4 mmHg

▪ Critère de jugement principal :

La variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 a été significativement plus importante chez les patients traités par ranibizumab (+5,4 lettres par rapport au laser) ou par l'association ranibizumab + laser (+4,9 lettres par rapport au laser) que chez ceux traités par laser (voir tableau 1).

Tableau 1 : Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport aux valeurs initiales (étude RESTORE)

| | Ranibizumab 0,5 mg (n=116) | Ranibizumab 0,5 mg + laser (n=118) | Laser (n=111) |
|--|---------------------------------------|---|--------------------------|
| MAVC initiale moyenne en nombre de lettres sur l'échelle ETDRS | 64,7 \pm 10,1 | 63,4 \pm 9,99 | 62,6 \pm 11,01 |
| Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport aux valeurs initiales (lettres ETDRS) | 6,1 \pm 6,43 | 5,9 \pm 7,92 | 0,8 \pm 8,56 |
| Comparaison vs laser | | | |
| Différence | +5,4 | +4,9 | - |
| IC _{95%} | [3,5-7,4] | [2,8-7,0] | |
| p | <0,0001 | <0,0001 | |

▪ Critères de jugement secondaires :

La variation moyenne de la MAVC au 12^{ème} mois par rapport à la valeur initiale a été de 6,8 lettres avec le ranibizumab, 6,4 lettres avec l'association ranibizumab + laser et de 0,9 lettre avec le laser seul soit des différences par rapport au laser seul de :

- 6,2 lettres (IC_{95%} = [3,6 ; 8,7] ; p < 0,0001) en faveur du ranibizumab
- 5,4 lettres (IC_{95%} = [2,4 ; 8,4]) ; p = 0,0004) en faveur de l'association ranibizumab + laser.

Le pourcentage de patients ayant eu un gain d'acuité visuelle ≥ 10 lettres a été de 37,4% dans le groupe ranibizumab, de 43,2% dans le groupe ranibizumab + laser et de 15,5% dans le groupe laser.

Le pourcentage de patients ayant eu un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres a été de 22,6% dans le groupe ranibizumab, 22,9% dans le groupe ranibizumab + laser et de 8,2% dans le groupe laser.

➤ **Etude DRCR Net : ranibizumab + laser versus laser**

| | |
|--|--|
| Objectif | <p>Démontrer la supériorité du ranibizumab 0,5 mg associé au laser par rapport au laser seul en termes d'acuité visuelle chez des patients ayant une baisse de la vision consécutive à un œdème maculaire diabétique.</p> <p>Cette étude comportait aussi un bras laser + IVT de triamcinolone dont les résultats ne seront pas décrits ci-après dans la mesure où l'utilisation de la triamcinolone dans cette indication n'est pas conforme à son AMM.</p> |
| Méthode | <p>Etude randomisée, en double ou simple aveugle, d'une durée de 2 ans.</p> |
| Critères d'inclusion | <p>≥ 18 ans Diabète de type I ou II MAVC entre 24 et 78 lettres ETDRS à une distance de 3 mètres (soit 20/32 et 20/320 équivalent Snellen). Epaissement rétinien dû à l'OMD impliquant le centre de la macula et reconnu comme étant la principale cause de l'atteinte visuelle. Epaisseur rétinienne mesurée à l'OCT ≥ 250 μm. Les deux yeux d'un même patient pouvaient être inclus dans l'étude. Si l'œil droit était randomisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans un groupe autre que le laser seul, alors l'œil gauche était assigné au groupe de traitement par laser seul - dans le groupe laser seul, alors l'œil gauche était randomisé dans l'un des 3 autres groupes |
| Parmi les critères de non-inclusion | <p>Traitement de l'OMD (œil étudié) dans les 4 mois précédant la randomisation. Comorbidités oculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - photocoagulation panrétinienne dans les 4 mois précédant la randomisation ou anticipée comme étant nécessaire dans les 6 mois à venir - Chirurgie oculaire dans les 4 mois précédents - Antécédents de glaucome à angle ouvert ou augmentation de PIO induite par les corticoïdes ayant nécessité un traitement antihypertenseur - PIO ≥ 25 mmHg. |
| Groupes de traitement | <p>Ranibizumab 0,5 mg en IVT + laser concomitant : IVT mensuelles avec un maximum de 13 injections la 1^{ère} année et séances de laser dans les 3 à 10 jours suivant l'IVT. Ranibizumab 0,5 mg en IVT + laser différé : IVT mensuelles avec un maximum de 13 injections la 1^{ère} année et séances de laser plus de 6 mois suivant l'IVT (patients non masqués pour leur traitement) Triamcinolone 4 mg + laser concomitant Laser : 1 IVT simulée mensuelle + laser concomitant</p> |
| Schéma de traitement | <p><u>Injections intravitréennes de ranibizumab ou simulées</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pendant 12 semaines : 1 IVT mensuelle. ▪ Semaines 16 à 20 : 1 IVT mensuelle jusqu'à l'atteinte des critères de succès = MAVC ≥ 84 lettres ou ECR ≤ 250 μm, et poursuite des IVT selon décision l'investigateur. ▪ Semaines 24 à 48 : - succès : poursuite des IVT selon décision de l'investigateur |

- amélioration (amélioration de la MAVC \geq 5 lettres ou amélioration ECR \geq 10% depuis la dernière injection pour le ranibizumab ou la 1^{ère} injection pour l'IVT simulée : nouvelle IVT
- absence d'amélioration : réalisation d'une IVT selon décision de l'investigateur
- échec (baisse de la MAVC \geq 10 lettres par rapport à la mesure initiale, ECR \geq 250 μ m et laser complet datant de plus de 13 semaines : IVT selon décision de l'investigateur ou traitement alternatif.
 - Après la semaine 52 : levée de l'aveugle
 - arrêt des IVT simulées
 - suivi tous les 4 mois dans le groupe laser + IVT simulée
 - dans les 2 groupes traités par ranibizumab :
 - suivi des yeux en échec tous les 4 mois
 - pour les yeux n'étant pas en échec : application des critères des semaines 24 à 48 + les 2 considérations suivantes :
 1. traitement selon décision de l'investigateur incluant des traitements autres que celui assigné par randomisation pour les yeux en échec ou répondant aux critères d'efficacité minimum soit MAVC \geq mesure initiale, ECR \geq 250 μ m, OMD jugée responsable de la baisse d'AV et laser datant de plus de 29 semaines)
 2. yeux avec succès ou absence d'amélioration lors des 2 précédentes visites : doublement du délai de suivi.

Photocoagulation par laser :

Traitement initial dans les 3 à 10 jours suivant l'IVT (concomitant) ou plus de 24 semaines après l'IVT (différé)

Après la semaine 16 :

- laser concomitant : dans les 3 à 10 jours suivant l'IVT sauf si :
 - laser dans les 13 semaines précédentes
 - laser complet précédent
 - ECR < 250 μ m et absence d'œdème dans le pourtour de la macula (500 μ m autour du centre de la macula et absence d'œdème de surface supérieure à un disque papillaire dans une zone s'étendant d'1 disque papillaire depuis le centre de la macula)
- Laser différé : si aucune amélioration en semaine 24 et suivantes depuis les 2 dernières IVT, le laser était renouvelé jusqu'à disparition de l'œdème maculaire ou jusqu'à réalisation d'un laser complet sur décision de l'investigateur.

| | |
|---|--|
| Critère de jugement principal | Variation moyenne de la MAVC après 1 an par rapport à la valeur initiale. |
| Parmi les critères de jugement secondaires | Amélioration et aggravation de la MAVC \geq 15 lettres. Variation de la MAVC à 2 ans. |

Résultats :

Un total de 854 yeux a été inclus dans l'étude répartis dans les groupes de la façon suivante :

- ranibizumab 0,5 mg + laser concomitant : 187 yeux
- ranibizumab 0,5 mg + laser différé : 188 yeux
- triamcinolone 4 mg + laser concomitant : 186 yeux
- laser + IVT simulée : 293 yeux.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes pour l'ensemble des paramètres :

- âge : 63 ans en moyenne
- type de diabète (moyenne population totale) : type I (7,8 %), type II (90,0 %) et incertain (2,2%)
- HbA1c (moyenne population totale) : 7,4 %
- type d'OMD (moyenne) : focal (30,8 %), diffus (45,0 %), ni focal ni diffus (24,2 %)
- épaisseur centrale de la rétine (moyenne) : 371 à 407 µm
- acuité visuelle (médiane) : 65 - 66 lettres (ETDRS)
- pression intra-oculaire (moyenne population totale) : 16 mmHg

▪ Critère de jugement principal :

La variation moyenne de la MAVC à 1 an par rapport à la valeur initiale a été statistiquement plus importante dans les groupes associant le ranibizumab au laser (différé ou concomitant) que celle observée dans le groupe laser + IVT simulée (voir tableau 2).

Tableau 2 : Variation moyenne de la MAVC à un an par rapport à la valeur initiale (étude DRCR Net)

| | Laser + IVT simulée N=293 | Ranibizumab 0,5 mg + Laser concomitant N=187 | Ranibizumab 0,5 mg + Laser différé N=188 |
|---|------------------------------|---|---|
| Variation moyenne de la MAVC après 1 an exprimée en nombre de lettres sur l'échelle ETDRS : Moyenne ±ET | +3 ± 13 | +9 ± 11 | +9 ± 12 |
| Comparaison vs laser + IVT simulée Différence IC _{95%} p | - | +5,8 [+3,2 à +8,5] p<0,001 | +6,0 [+3,4 à +8,6] p<0,001 |

▪ Critères de jugement secondaires :

Après 1 an de traitement, le pourcentage d'yeux ayant eu un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres dans le groupe ranibizumab + laser concomitant (30 %) et dans le groupe ranibizumab + laser différé (28 %) a été supérieur à celui observé dans le groupe laser + IVT stimulée (15 % ; p < 0,001 pour chacune des comparaisons).

Le pourcentage d'yeux ayant perdu ≥ 15 lettres d'acuité visuelle dans le groupe ranibizumab + laser concomitant (2 %) et dans le groupe ranibizumab + laser différé (2 %) a été significativement moindre que celui observé dans le groupe laser + IVT stimulée (8 % ; p = 0,009 et p = 0,01 respectivement).

Après 2 ans de traitement, les différences statistiquement significatives observées en termes de variation moyenne de MAVC entre les groupes ranibizumab + laser (concomitant ou différé) et le groupe laser + IVT se sont maintenues (voir tableau 3).

Le pourcentage d'yeux ayant eu un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres a été de 26% dans le groupe ranibizumab + laser concomitant, de 29% dans le groupe ranibizumab + laser différé (28 %) et de 17% dans le groupe laser + IVT stimulée.

Tableau 3 : Variation moyenne de la MAVC à 2 ans par rapport à la valeur initiale (étude DRCR Net)

| | Laser + IVT simulée N=163 | Ranibizumab 0,5 mg + Laser concomitant N=106 | Ranibizumab 0,5 mg + Laser différé N=112 |
|--|------------------------------|---|---|
| Variation moyenne de la MAVC après 2 ans exprimée en nombre de lettres sur l'échelle ETDRS | +2 | +7 | +10 |
| Comparaison vs laser + IVT simulée Différence p | - | +5,0 p = 0,01 | +7,2 p<0,001 |

➤ **Etude RESOLVE : ranibizumab 0,3 mg et 0,5 mg versus placebo (injection simulée)**

Cette étude est présentée à titre indicatif dans la mesure où elle est à visée exploratoire pour déterminer la dose efficace de ranibizumab en comparaison à des injections simulées, cette comparaison n'ayant pas été retenue dans l'étude de phase III. Il est à noter par ailleurs que le schéma d'administration prévoyait le doublement de la dose après 1 mois en l'absence d'amélioration et pendant le reste de l'étude, ce qui n'est pas conforme au schéma validé dans l'AMM.

| | |
|--|---|
| Objectif | <p>Evaluer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab par rapport à des injections simulées chez des patients ayant une atteinte visuelle secondaire à un œdème maculaire diabétique.</p> <p>Etude pilote : évaluer l'efficacité sur l'épaisseur centrale de la rétine après 6 mois sur un petit nombre de patients</p> <p>Etude confirmatoire : si supériorité du ranibizumab démontrée dans l'étude pilote par rapport aux injections simulées, confirmer sa supériorité sur la variation moyenne de la MAVC* du mois 1 au mois 12 par rapport à la valeur initiale dans une population de patients plus importante</p> |
| Méthode | <p>Etude de phase II randomisée, en double-aveugle, d'une durée de 12 mois.</p> |
| Critères d'inclusion | <p>≥ 18 ans Diabète de type I ou II Taux de HbA1C stable depuis 6 mois et ≤ 12% Œdème maculaire (focal ou diffus) touchant la zone centrale dans un œil au moins Epaisseur centrale de la rétine ≥ 300 µm MAVC entre 39 et 73 lettres à une distance de 4 mètres sur l'échelle ETDRS</p> |
| Parmi les critères de non-inclusion | <p>Corticothérapie systémique au cours des 4 mois précédents Photocoagulation par laser au cours des 6 mois précédents Thérapeutique intravitréenne ou sous-ténonienne (incluant des corticoïdes)</p> |
| Groupes de traitement | <p>Ranibizumab 0,3 mg Ranibizumab 0,5 mg Placebo (injection intravitréenne simulée)</p> |
| Schéma de traitement | <p>Injection au mois 0 puis mensuellement jusqu'à l'atteinte des critères de succès ou de futilité.</p> <p>Succès : ECR ≤ 225 µm ET MAVC ≥ 79 lettres après 3 mois</p> <p>Retraitement si augmentation de l'ECR ≥ 50 µm OU diminution de la MAVC ≥ 5 lettres et MAVC < 74 lettres.</p> <p>Amélioration minimum : arrêt définitif si le traitement ne produisait pas après 3 injections consécutives une amélioration minimum définie par une diminution de l'ECR ≥ 50 µm (soit une réduction ≥ 20 %) OU une augmentation de la MAVC ≥ 5 lettres.</p> <p>Recours au laser possible après 3 injections consécutives si diminution de la MAVC > 10 lettres entre 2 visites consécutives séparées d'au moins 1 mois ET si l'investigateur ne considérait pas la macula comme plane (ECR ≤ 225 µm).</p> <p>A partir du 1^{er} mois, un doublement de la dose était possible si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - au mois 1 : ECR > 300 µm - à n'importe quelle visite à partir du mois 1 : ECR > 225 µm et réduction de l'œdème < 50 µm par rapport à la mesure précédente. <p>Une fois que la dose était doublée lors d'une injection, toutes les administrations suivantes l'étaient aussi. Ainsi les patients pouvaient être traités aux doses de 0,3 mg, 0,5 mg, 0,6 mg et 1,0 mg.</p> |
| Critère de jugement principal | <p>Etude confirmatoire^o: Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée mensuellement).</p> |

* : MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée

°: seuls les résultats de l'étude confirmatoire se ront présentés ci-après.

Résultats :

Randomisation de 42 patients dans l'étude pilote puis de 109 patients supplémentaires pour l'étude confirmatoire soit un total de 151 patients répartis de la façon suivante :

- groupe ranibizumab 0,3 mg : 51 patients
- groupe ranibizumab 0,5 mg : 51 patients
- groupe injections simulées : 49 patients.

Seuls les résultats du groupe ranibizumab 0,5 mg seront présentés ci-après dans la mesure où il s'agit de la dose retenue par l'AMM.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes pour l'ensemble des paramètres :

- âge : 63 ans en moyenne
- type de diabète (moyenne population totale) : type I (3 %) et type II (97 %)
- HbA1c (moyenne population totale) : 7,4 %
- type d'OMD (moyenne) : focal (47 %), diffus (50 %), discutable, impossible à classer ou non précisé (3 %)
- épaisseur centrale de la rétine (moyenne) : 448 à 459 μm
- acuité visuelle (moyenne) : 59 à 61 lettres (ETDRS).

Environ 20 % des patients ont été traités précédemment par laser.

La variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 à été de +6,4 (\pm 9,2) lettres ETDRS avec le ranibizumab 0,5 mg et de -0,1 (\pm 9,8) lettre avec les injections simulées ($p = 0,0004$).

Le pourcentage de patients traités au moins une fois à double dose a été de 64,7 % dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et de 91,8 % dans le groupe injections simulées. Il n'a pas été mis en évidence de relation entre le doublement de la dose et l'évolution de l'acuité visuelle ou de l'épaisseur centrale de la rétine.

3.2. Tolérance

3.2.1. Données issues des études cliniques

Etude RESTORE

Environ 90 % des patients des groupes ranibizumab associé ou non au laser et 80 % des patients du groupe laser ont interrompu leur traitement avant la fin de l'étude, essentiellement en raison d'une amélioration de l'acuité visuelle. L'arrêt prématuré de l'étude pour des raisons de tolérance a concerné 3 % et 5,9 % des patients des groupes ranibizumab associé ou non au laser et 15,5 % de ceux du groupe laser. L'arrêt pour manque d'efficacité a concerné 2 % des patients des groupes ranibizumab associé ou non au laser et 6 % de ceux du groupe laser.

Les événements indésirables oculaires considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 24,3 % des patients traités par ranibizumab, 22,5 % de ceux traités par ranibizumab + laser et 18,2 % de ceux traités par laser. Les effets indésirables oculaires les plus fréquents (>1%) dans les groupes traités par ranibizumab ont été : douleur oculaire, hémorragie conjonctivale, hyperhémie conjonctivale, sensation de corps étranger, décharge oculaire, atteinte visuelle, irritation oculaire, œdème palpébral, larmoiement, vision trouble. Aucun cas d'endophtalmie n'a été observé dans l'ensemble des groupes.

Les événements indésirables non oculaires considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 7,8 % des patients traités par ranibizumab, 2,5 % de ceux traités par ranibizumab + laser et 1,8 % de ceux traités par laser. Parmi ces effets indésirables, on note

dans le groupe ranibizumab, 2 cas d'embolie pulmonaire, 1 cas de thrombose artérielle d'un membre et 1 cas d'hypertension. Dans le groupe laser, 1 cas de poussée hypertensive a été observé et dans le groupe ranibizumab + laser, 1 cas d'occlusion artérielle coronarienne.

Les événements indésirables graves ayant nécessité l'arrêt du traitement ont été non oculaires et non reliés au traitement.

Etude DRCR Net

Dans le groupe ranibizumab, 3 cas d'endophtalmie ont été rapportés pour 3973 injections soit une incidence d'endophtalmie après injection intravitréenne de 0,08 %.

Une augmentation de la PIO > 10 mmHg par rapport à la valeur initiale, une PIO > 30 mmHg ou la prise d'un antiglaucomateux au cours des 2 ans de l'étude a été observée chez 9 % des patients traités par ranibizumab + laser concomitant ou différé et 11 % dans le groupe laser seul.

Une hémorragie vitréenne a été observée chez 3 et 4 % des patients traités par ranibizumab + laser concomitant ou différé et chez 9 % des patients traités par laser seul.

Le pourcentage de patients opérés pour une chirurgie de la cataracte au cours des 2 ans a été de 12 % dans le groupe ranibizumab + laser concomitant, de 13 % dans le groupe ranibizumab + laser différé et de 12 % dans le groupe laser.

La fréquence des événements indésirables non oculaires n'a pas été différente dans les différents groupes, en particulier, il n'y a pas eu d'augmentation des événements indésirables cardio- ou cérébrovasculaires dans les groupes ranibizumab + laser concomitant ou différé par rapport au groupe laser seul.

3.2.2. Résumé des caractéristiques du produit (actualisation du 19 décembre 2007)

Le profil de tolérance du ranibizumab chez les patients traités pour un œdème maculaire diabétique est similaire à celui observé chez ceux traités pour une DMLA excepté pour la survenue fréquente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) d'infections des voies urinaires observée uniquement chez les patients traités pour un œdème maculaire diabétique.

Les effets indésirables oculaires liés au ranibizumab et à la procédure d'injection intravitréenne pouvant survenir de façon fréquente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) à très fréquente ($\geq 1/10$) sont nombreux (voir le RCP).

On note que les injections intravitréennes, y compris celle avec LUCENTIS ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes. Les injections intravitréennes doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie strictes (l'Afssaps a élaboré des recommandations de bonnes pratiques d'injection intravitréenne qui ont été actualisées le 11 février 2011¹).

Par ailleurs, des élévations de la pression intraoculaire ont été très fréquemment observées dans les 60 minutes suivant l'injection de LUCENTIS. Par conséquent, la pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

Les effets indésirables non oculaires très fréquents sont une rhinopharyngite, des céphalées et une arthralgie, et fréquents, une anémie, des réactions d'hypersensibilité, une anxiété, une toux et de la nausée.

Il est précisé que les données de tolérance concernant le traitement de patients ayant un œdème maculaire dû au diabète de type 1 sont limitées. LUCENTIS n'a pas été étudié chez les patients ayant précédemment reçu des injections intravitréennes, ni chez les patients ayant des infections systémiques actives, une rétinopathie diabétique proliférante ou des pathologies oculaires concomitantes telles que décollement de la rétine ou trou maculaire. Il n'existe pas non plus de données concernant le traitement par LUCENTIS chez les patients

¹ <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Bonnes-Pratiques-d-injection-intra-vitreenne-IVT-Mise-au-point>

diabétiques dont le taux d'HbA1c est supérieur à 12 % et ayant une hypertension non contrôlée.

Il n'existe pas de données concernant la tolérance du traitement chez les patients atteints d'œdème maculaire diabétique ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients en raison du risque potentiel d'évènements thromboemboliques artériels après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire).

3.2.3. Plan de gestion de risques (PGR)

Les effets indésirables surveillés dans le PGR sont :

- risques identifiés : endophtalmie, inflammation intra-oculaire, déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine, déchirure de la rétine, décollement de la rétine, hémorragie intravitréenne, augmentation de la pression intra-oculaire, cataracte traumatique et réactions d'hypersensibilité ;
- risques potentiels : infarctus du myocarde, évènements thromboemboliques artériels non myocardiques, évènements thromboemboliques veineux, hypertension, hémorragie non oculaire, protéinurie et altération du flux sanguin rétinien ;
- autres risques : utilisation hors AMM, traitement bilatéral et surdosage.

3.3. **Conclusion**

Dans une étude de phase II randomisée en double aveugle chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle consécutive à un œdème maculaire diabétique focal ou diffus impliquant le centre de la macula (étude RESOLVE), l'efficacité du ranibizumab 0,5 mg en injections intravitréennes mensuelles (n = 51) a été démontrée par rapport au placebo (injections intravitréennes simulées, n = 49) sur la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au cours des 12 mois de traitement : +6,4 (± 9,2) lettres ETDRS avec le ranibizumab versus -0,1 (± 9,8) lettres avec les injections simulées (p = 0,0004).

Le ranibizumab 0,5 mg en monothérapie a été comparé à l'association ranibizumab 0,5 mg + laser et au laser seul dans une étude de phase III randomisée en double aveugle chez 345 patients atteints d'œdème maculaire diabétique focal ou diffus dont la MAVC était comprise entre 39 et 78 lettres (étude RESTORE). Le ranibizumab a été administré en injections intravitréennes mensuelles pendant 3 mois puis pendant 9 mois supplémentaires jusqu'à la stabilisation de l'acuité visuelle (absence d'amélioration de la MAVC lors des 2 dernières visites ou MAVC ≥ 84 lettres ETDRS) ou en. Après stabilisation, les patients pouvaient être retraités par ranibizumab. La photocoagulation au laser était effectuée à J1 en 1 ou 2 sessions à 4 semaines d'intervalle. Les patients pouvaient être retraités par laser à intervalle de 3 mois si cela était jugé nécessaire par l'investigateur.

La variation moyenne de la MAVC de 1 à 12 mois a été de 6,1 lettres dans le groupe ranibizumab, de 5,9 lettres dans le groupe ranibizumab + laser et de 0,8 lettre dans le groupe laser seul. Les différences observées entre les groupes ranibizumab associé ou non au laser et le groupe laser seul ont été statistiquement significatives (p < 0,0001).

Le ranibizumab 0,5 mg en association au laser concomitant ou différé a été comparé au laser en monothérapie dans une étude indépendante (DRCR Net) randomisée en double aveugle, excepté pour le groupe traité par laser différé, ayant inclus 854 yeux atteints d'œdème maculaire diabétique impliquant le centre de la macula. Les injections intravitréennes ont été réalisées mensuellement pendant 3 mois puis mensuellement pendant 12 mois jusqu'à la stabilisation ou, à partir du 6^{ème} mois, en fonction de l'amélioration obtenue selon la décision de l'investigateur. La photocoagulation au laser était effectuée 3 à 10 jours après la première injection intravitréenne (laser concomitant) soit au moins 6 mois après (laser différé). Le laser concomitant pouvait être renouvelé après 4 mois,

et le laser différé après 6 mois. A l'inclusion, les patients devaient avoir une MAVC comprise entre 24 et 78 lettres.

Après 1 an, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été statistiquement plus importante ($p < 0,001$) dans les groupes associant le ranibizumab au laser que celle observée dans le groupe laser (+injection intravitréenne simulée) avec des différences de +5,8 lettres (laser concomitant) et +6,0 lettres (laser différé) ce qui représente un gain de 1/10.

Après 1 an, le pourcentage de patients ayant un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres dans le groupe ranibizumab + laser concomitant (30 %) et dans le groupe ranibizumab + laser différé (28 %) a été supérieur à celui observé dans le groupe laser + IVT stimulée (15 % ; $p < 0,001$ pour chacune des comparaisons). Ces valeurs se sont maintenues après 2 ans.

Le profil de tolérance du ranibizumab chez les patients traités pour un œdème maculaire diabétique est similaire à celui observé chez ceux traités pour une DMLA excepté en ce qui concerne la survenue fréquente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) d'infections des voies urinaires observée uniquement chez les patients traités pour un œdème maculaire diabétique.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.

Intérêt de santé publique :

La rétinopathie diabétique constitue une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés^{2,3}. L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5% des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire⁴. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.

Le fardeau de l'œdème maculaire tient à la baisse d'acuité visuelle et aux incapacités et à la dégradation de la qualité de vie qu'elle engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le fardeau de santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré.

La réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète, l'amélioration du dépistage et du traitement des affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 55 et 66 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de

² Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. *Diabetologia* 2002;45(12):1617-34.

³ Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350(1):48-58.

⁴ Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French Population. *Diabetes Metab* 2009; 35 (6): 431-8.

santé publique, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique 2007-2011).

Au vu des données disponibles, un impact faible est attendu de la spécialité LUCENTIS par rapport à la photocoagulation au laser sur la morbidité liée à l'OMD (en termes d'amélioration de l'acuité visuelle essentiellement) et sur la qualité de vie des patients traités. Cet impact est toutefois jugé modéré dans la sous-population de patients ne pouvant bénéficier d'un traitement par laser.

Cependant, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète ;
- de l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes, de la nécessité de réinjections fréquentes et des interrogations sur les critères du retraitement ;
- de l'insuffisance de données chez le patient diabétique mal contrôlé.

Par ailleurs, il est attendu un impact sur l'organisation des soins en raison d'un suivi en consultation très régulier des patients conditionné par leur mobilité.

La spécialité LUCENTIS devrait, malgré tout, être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS dans cette indication. Cet intérêt est **faible**.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Des données complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité à long terme du ranibizumab en monothérapie.

La photocoagulation au laser est le traitement de référence de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. En l'absence, de données à long terme et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, LUCENTIS est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

Il existe une alternative thérapeutique : la photocoagulation au laser dans les formes focales.

Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, est **important** chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Il est **insuffisant** dans les autres cas.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans la mesure où l'on ne dispose pas de données sur le maintien à long terme de l'efficacité de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, en monothérapie sur l'acuité visuelle, il est considéré que cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique

L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Le maintien de l'équilibre glycémique⁵ et tensionnel⁶ permet de réduire le risque de survenue d'un œdème maculaire.

La photocoagulation au laser est le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité pour réduire la baisse d'acuité visuelle consécutive à l'œdème maculaire diabétique. Elle ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Il existe deux techniques de photocoagulation au laser de l'œdème maculaire diabétique :

- la photocoagulation focale dirigée vers les lésions focales responsables de l'œdème (microanévrisme et/ou vaisseaux sanguins spécifiques)
- la photocoagulation en « quinconce » périfovéolaire non confluyente (dite « en grille ») pour le traitement de l'œdème maculaire diffus.

Le traitement par laser est efficace dans les formes focales.

Lorsque les lésions sont proches du centre de la macula, les bénéfices attendus de ce traitement doivent être mis en balance avec les complications possibles : scotomes paracentraux, impacts fovéolaires accidentels, néovascularisations développées à partir d'une cicatrice de photocoagulation. En raison de ces effets secondaires, le nombre de retraitements doit être limité.

Selon les recommandations de l'ETDRS⁷, tous les patients avec un œdème maculaire cliniquement significatif doivent être traités par laser quelle que soit leur acuité visuelle pour limiter la progression de l'œdème maculaire.

Un œdème cliniquement significatif est défini par l'un des 3 critères suivants :

- épaissement rétinien et/ou exsudats atteignant le centre de la macula
- épaissement rétinien et/ou exsudats situés à moins de 500 µm du centre de la macula mais ne l'atteignant pas
- épaissement rétinien ayant une surface de 1 diamètre papillaire (DP) ou plus, situé au moins en partie à moins de 1 DP du centre de la macula.

Le traitement chirurgical par vitrectomie est indiqué pour les cas rares de d'œdème maculaire tractionnel induit par la contraction de la membrane hyaloïdienne prémaculaire épaissie et condensée.

4.3.2. Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

En l'absence de données à long terme sur l'utilisation du ranibizumab en monothérapie et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, le traitement par photocoagulation au laser reste le traitement de référence.

Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proche du centre de la macula. Le traitement

⁵ DCCT – The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86

⁶ UK Prospective Diabetes Study Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13

⁷ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1: Photocoagulation for diabetic macular edema, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Arch. Ophthalmol 1985;103(12):1796-1806.

par ranibizumab doit être instauré lorsque l'acuité visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, tel que cela est pratiqué pour la photocoagulation au laser, et uniquement si la prise en charge du diabète a été optimisée.

En l'absence de données spécifiques, LUCENTIS n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses.

La place du ranibizumab reste à préciser en cas d'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.

4.4. Population cible

La population cible de LUCENTIS dans son extension d'indication est définie par les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites centrales et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

La prévalence du diabète en France est de 4,4% (Entred⁸) soit, en se rapportant à la population générale française (données INED 2010), une population de 2.839.000 patients. La prévalence de l'œdème maculaire diabétique a été estimée à 4,8% (Delcourt, 2009⁹) soit 136.000 patients.

Environ 2/3 des patients auraient une baisse d'acuité visuelle associée (avis d'expert) soit 89.760 patients.

Environ la moitié aurait un bon équilibre glycémique (Entred) soit 44.880 patients.

Environ la moitié des OMD sont diffus (Romero, 2007¹⁰) soit environ 22.000 patients.

OMD avec fuites centrales (avis d'expert) : environ 10.000 patients.

La population cible de LUCENTIS dans son extension d'indication peut donc être estimée à environ 32.000 patients. Il doit être également tenu compte du fait qu'un certain nombre de patients pourront être traités pour les deux yeux.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication dans les conditions définies ci-après et à la posologie de l'AMM.

Périmètre de remboursement

Le remboursement de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, dans l'extension d'indication est limité aux patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique non éligible au traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

⁸ Etude Entred InVS résultats 2007-2010 : <http://www.invs.sante.fr/entred/>

⁹ Delcourt et al. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French population. Diabetes Metab (2009), doi:10.1016/j.diabet.2009.06.002

¹⁰ Romero P et al. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of Type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. J Diabetes Complications 2007; 21(3) Pages: 172-180.

Médicament d'exception : La fiche d'information thérapeutique de LUCENTIS sera actualisée en conséquence.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Demande d'étude

Considérant :

- l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes et la nécessité de réinjections fréquentes associées à un suivi en consultation très régulier des patients
- l'insuffisance de données d'efficacité à long terme tant sur le maintien de l'amélioration de l'acuité visuelle (dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète) que sur la qualité de vie et le handicap évité ;
- l'insuffisance de données chez le patient diabétique mal contrôlé (HB1Ac, Pression artérielle).
- l'incertitude sur la place du traitement par rapport au laser,

la Commission de la transparence demande au laboratoire de fournir des données complémentaires permettant d'évaluer **la place de LUCENTIS** par rapport aux alternatives disponibles (laser, corticoïdes, autres...) dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique en France **ainsi que l'impact de LUCENTIS** sur l'évolution de l'acuité visuelle (à moyen et long termes), sur la qualité de vie et le handicap évité des patients traités. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement devront être analysés.

Des données devront notamment être présentées sur :

- les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, notamment type et ancienneté de diabète) et de suivi (contrôle de l'HB1Ac, contrôle pression artérielle, traitements antérieurs, traitements associés) ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les fréquences d'injections et les modalités de suivi de l'acuité visuelle ;
- l'observance du traitement et les motifs de maintien et d'arrêt (tolérance, inefficacité, autres ...) ;

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient apporter des données permettant de répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La durée de l'étude, déterminée par le comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

28 mars 2007

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable
Boîte de 1 flacon de 0,3 ml (CIP : 378 101-5)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

ranibizumab

Liste I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie

Date de l'AMM : décision européenne du 22 janvier 2007

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ranibizumab

1.2. Indications

LUCENTIS est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

1.3. Posologie et mode d'administration

Flacon à usage unique pour administration intravitréenne exclusivement.

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg (0,05 ml).

Le traitement par Lucentis commence par une phase d'induction avec 1 injection par mois pendant 3 mois consécutifs, suivie d'une phase de maintien au cours de laquelle l'acuité visuelle des patients sera contrôlée une fois par mois. Si le patient présente une perte d'acuité visuelle de plus de 5 lettres à l'échelle « Early Treatment Diabetic Retinopathy Study » (ETDRS) ou l'équivalent d'une ligne sur l'échelle de Snellen, Lucentis doit être administré. L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.

Lucentis doit être administré par un ophtalmologue qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

| | |
|-----------|---|
| S : | Organes des sens |
| S01 : | Médicaments ophtalmologiques |
| S01L : | Médicaments de la DMLA |
| S01LA : | Agents anti-néovascularisation oculaire |
| S01LA04 : | ranibizumab |

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Médicaments de la classe des anti-VEGF indiqués dans le traitement de la DMLA exsudative :

MACUGEN 0,3 mg (pegaptanib)

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

VISUDYNE (vertéporfine) agent photosensibilisant utilisé en photothérapie dynamique (PDT), indiqué dans le traitement de la DMLA avec NVC à prédominance visible, ou avec NVC occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie. VISUDYNE est aussi indiqué dans le traitement des NVC rétrofovéolaires dues à la myopie forte.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance du ranibizumab ont été évaluées dans 3 études de phase III dont les principales caractéristiques sont décrites dans le tableau ci-après¹.

| Etude | Méthodologie | Patients (effectif de l'étude) | Schéma de traitement | Traitement (effectif) |
|--|--|---|--|--|
| FVF2598g MARINA Phase III | Randomisée, double-aveugle vs placebo (injections intravitréennes simulées) | DMLA avec NVC rétrofovéolaire visible minoritaire ou occulte pure (n = 716) | Ranibizumab : injection intravitréenne mensuelle pendant 24 mois (maximum : 24 injections) | Ranibizumab 0,3 mg (n=238) Ranibizumab 0,5 mg (n=240) Injections simulées (n=238) |
| FVF2587g ANCHOR Phase III | Randomisée, double-aveugle, double-placebo versus traitement actif : PDT par vertéporfine | DMLA avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible (n = 423) | -Ranibizumab : injection intravitréenne mensuelle pendant 24 mois (maximum 24 injections) -PDT par vertéporfine tous les 3 mois si nécessaire <u>Résultats disponibles à 12 mois</u> | Ranibizumab 0,3 mg (n=140) Ranibizumab 0,5 mg (n=140) PDT par vertéporfine (n=143) |
| FVF3192g PIER Phase IIIb | Randomisée, double-aveugle, vs placebo (injections intravitréennes simulées) | DMLA avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible, visible minoritaire et occulte (n = 184) | Ranibizumab : injection intravitréenne mensuelle pendant 3 mois puis trimestrielle pendant 21 mois <u>Résultats disponibles à 12 mois</u> | Ranibizumab 0,3 mg (n=60) Ranibizumab 0,5 mg (n=61) Injections simulées (n=63) |

3.1. Efficacité

Etude MARINA

Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle ayant comparé le ranibizumab 0,3 et 0,5 mg en injection intravitréenne mensuelle pendant 24 mois à des injections intravitréennes simulées, chez des patients ayant une DMLA avec NVC rétrofovéolaire visible minoritaire ou occulte.

Critères d'inclusion :

- âge ≥ 50 ans,
- dans l'œil étudié, NVC rétrofovéolaire, primaire évolutive ou récurrente, secondaire à une DMLA,

¹ Pour plus de détails sur les études, voir l'EPAR sur www.emea.europa.eu

- lésions avec NVC occultes ou avec quelques NVC visibles si < 50% de la surface totale de la lésion,
- surface totale des NVC (incluant les éléments visibles et occultes) englobée dans la lésion représentant $\geq 50\%$ de la surface totale de la lésion,
- surface totale de la lésion ≤ 12 diamètres papillaires,
- meilleure acuité visuelle corrigée comprise entre 20/40 et 20/320 (Snellen équivalent) selon l'échelle ETDRS.

Traitement :

- Ranibizumab 0,3 mg (n=238)
- Ranibizumab 0,5 mg (n=240)
- Injections simulées (n=238)

Injections intravitréennes de ranibizumab ou injections simulées mensuelles pendant 24 mois (maximum : 24 injections pendant 24 mois).

Critère de jugement principal : pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres (approximativement 3 lignes) à la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 12 mois par rapport à la valeur initiale. L'acuité visuelle est mesurée avec l'échelle ETDRS à une distance initiale de 2 mètres.

Autre critère de jugement : pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres à 12 mois, par rapport à la valeur initiale.

Résultats :

Avant traitement, environ 2/3 des patients avaient des NVC occultes sans NVC visibles et 1/3 des patients avaient des lésions avec NVC visibles minoritaires.

La durée moyenne du traitement a été de $590 \pm 191,2$ jours avec les injections simulées, de $651 \pm 130,2$ jours avec le ranibizumab 0,3 mg et de $639,9 \pm 148,2$ avec le ranibizumab 0,5 mg.

Le nombre moyen d'injections a été de $20,0 \pm 6,6$ avec les injections simulées, $22,1 \pm 4,4$ avec le ranibizumab 0,3 mg et de $21,7 \pm 5,0$ avec le ranibizumab 0,5 mg.

Au cours des deux années de traitement, 38 patients du groupe injections simulées (soit 15,8%) ont eu au moins un traitement par PDT avec la vertéporfine.

Pourcentages de patients ayant perdu moins de 15 lettres de MAVC à une distance initiale de 2 mètres à 12 mois (critère principal de jugement) et à 24 mois :

| | Injections simulées (n=238) | | Ranibizumab | | | |
|---|--------------------------------|----------------|--------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | 12 mois | 24 mois | 0,3 mg (n= 238) | | 0,5 mg (n=240) | |
| | | | 12 mois | 24 mois | 12 mois | 24 mois |
| N patients ayant perdu <15 lettres, (%) | 148 (62,2%) | 126 (52,9%) | 225 (94,5%) | 219 (92,0%) | 227 (94,6%) | 216 (90,0%) |
| Différence vs inj. simulée (%) | | | 32,3% | 39,1% | 32,4% | 37,1% |
| p (vs inj. simulée) | | | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |

A 12 mois, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres de MAVC a été significativement plus important avec le ranibizumab (94,5% à la dose de 0,3 mg et 94,6% à la dose de 0,5 mg) qu'avec les injections simulées (62,2%). Cette différence significative s'est maintenue jusqu'à 24 mois.

Le pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC à 12 mois a été de 24,8% avec le ranibizumab 0,3 mg, 33,8% avec le ranibizumab 0,5 mg et de 4,6% avec les injections simulées (différences significatives versus injections simulées, $p < 0,0001$).

Etude ANCHOR

Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle, double-placebo, ayant pour objectif de montrer la non-infériorité du ranibizumab 0,3 ou 0,5 mg en injections intravitréennes mensuelles par rapport à la thérapie photodynamique par vertéporfine (tous les 3 mois si nécessaire pendant 21 mois) chez des patients ayant une DMLA avec NVC à prédominance visible.

Critères d'inclusion :

- âge ≥ 50 ans,
- éligibilité pour une photothérapie dynamique (PDT) dans l'œil étudié selon les recommandations concernant le produit,
- patient en attente d'une PDT par vertéporfine,
- NVC rétrofovéolaire secondaire à une DMLA
- NVC visibles (limites d'hyperfluorescence bien délimitées à la phase précoce de l'angiographie) $\geq 50\%$ de la surface totale de la lésion,
- une lésion $\leq 5400\mu\text{m}$ dans sa plus grande dimension linéaire,
- meilleure acuité visuelle corrigée comprise entre 20/40 et 20/320 (Snellen équivalent) selon l'échelle ETDRS.

Traitement :

- Ranizumab 0,3 mg (n=140)
- Ranizumab 0,5 mg (n=140)

Injections mensuelles de ranibizumab (maximum : 24 injections pendant 24 mois)

- PDT par vertéporfine (n=143) : tous les 3 mois, si nécessaire, pendant 21 mois

Critère principal de jugement : pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres de MAVC (approximativement 3 lignes) à la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée à 12 mois. L'acuité visuelle est mesurée avec l'échelle ETDRS à une distance initiale de 2 mètres.

Autre critère de jugement : pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres à 12 mois, par rapport à la valeur initiale.

Résultats :

Seuls les résultats à 12 mois sont disponibles. En moyenne, durant cette période, les patients des 2 groupes ranibizumab ont reçu, environ 12 injections et ceux du groupe PDT par vertéporfine ont reçu environ 2,8 injections.

L'objectif initial de cette étude était de montrer la non-infériorité du ranibizumab par rapport à la photothérapie dynamique avec la vertéporfine. Les résultats ont montré la supériorité du ranibizumab 0,3 mg et 0,5 mg par rapport à la vertéporfine en termes de pourcentage à 12 mois de patients ayant perdu moins de 15 lettres de MAVC : 94,4% avec le ranibizumab 0,3 mg, 96,4% avec le ranibizumab 0,5 mg et 64,3% avec la vertéporfine (voir tableau ci-après).

Pourcentages de patients ayant perdu moins de 15 lettres de MAVC à une distance initiale de 2 mètres :

| | vertéporfine PDT (n=143) | ranibizumab | |
|--|-----------------------------|-----------------|----------------|
| | | 0,3 mg (n= 140) | 0,5 mg (n=140) |
| N analysés | 143 | 140 | 139* |
| N patients ayant perdu <15 lettres (%) | 92 (64,3%) | 132 (94,3%) | 134 (96,4%) |
| p (vs vertéporfine PDT) | | <0,0001 | <0,0001 |

* Un patient sans AV avant traitement a été exclu de l'analyse.

Le pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC à 12 mois a été de 35,7% avec le ranibizumab 0,3 mg, de 40,3% avec le ranibizumab 0,5 mg et de 5,6% avec la vertéporfine (différences significatives versus vertéporfine, $p < 0,0001$).

Note : La différence observée entre ranibizumab et vertéporfine sur le % de patients ayant perdu moins de 15 lettres est du même ordre que celle observée entre ranibizumab et injections simulées (environ 30%). Il aurait été souhaitable d'avoir un 3^{ème} bras placebo pour valider le niveau d'efficacité de la vertéporfine dans cette étude.

Etude PIER

Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé le ranibizumab 0,3 et 0,5 mg en injections intravitréennes mensuelles pendant 3 mois puis trimestrielles pendant 21 mois à des injections simulées (durée totale de l'étude : 24 mois), chez des patients avec NVC rétrofovéolaire secondaire à une DMLA, avec ou sans NVC visible.

Critères d'inclusion des patients :

- âge ≥ 50 ans,
- dans l'œil étudié, NVC rétrofovéolaire, primaire évolutive ou récurrente, secondaire à une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) avec ou sans NVC visible,
- surface totale des NVC (incluant les éléments visibles et occultes) englobée dans la lésion $\geq 50\%$ de la surface totale de la lésion,
- surface totale de la lésion ≤ 12 diamètres papillaires,
- meilleure acuité visuelle corrigée dans l'œil étudié comprise entre 20/40 et 20/320 (Snellen équivalent) selon l'échelle ETDRS.

Traitement :

- Ranibizumab 0,3 mg (n=60)
- Ranibizumab 0,5 mg (n=61)
- Injections simulées (n=63)

Injections intravitréennes de ranibizumab ou injections simulées mensuelles pendant 3 mois puis trimestrielles pendant 21 mois.

Critère principal de jugement : variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée après 12 mois de traitement, évaluée par l'échelle ETDRS à une distance initiale de 4 mètres.

Autre critère de jugement : pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres à 12 mois par rapport à la valeur initiale.

Résultats :

Avant traitement, environ 40% des patients de l'étude avaient des NVC occultes pures, 40% des NVC à minorité visible et 20% des NVC à prédominance visible.

Moyenne d'acuité visuelle et moyenne des variations d'acuité visuelle de l'œil étudié à 12 mois à une distance initiale de 4 mètres :

| | Injections simulées (n=63) | ranibizumab | |
|---|-------------------------------|----------------|---------------|
| | | 0,3 mg (n= 60) | 0,5 mg (n=61) |
| Nombre de lettres d'acuité visuelle | | | |
| Moyenne (SD) | 38,8 (21,1) | 54,2 (18,7) | 53,6 (19,6) |
| p (vs injection simulée) | | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Variation du nombre de lettres par rapport aux valeurs de base | | | |
| Moyenne (SD) | -16,3 (22,3) | -1,6 (15,1) | -0,2 (13,1) |
| p (vs injection simulée) | | 0,0001 | < 0,0001 |

A 12 mois, la perte en nombre de lettres de mesure d'acuité visuelle a été significativement plus faible avec le ranibizumab 0,3 mg (-1,6 lettre) et 0,5 mg (-0,2 lettre) qu'avec les injections simulées (-16,3 lettres). La courbe d'évolution de la variation moyenne de l'acuité visuelle par rapport à l'acuité visuelle initiale des patients traités par ranibizumab montre, qu'après une augmentation initiale de l'acuité visuelle (après les 3 mois avec administration mensuelle), cette dernière revient après 12 mois à sa valeur initiale. Cependant, parmi ces patients, 90% avaient conservé leur acuité visuelle au 12^{ème} mois.

Pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres par rapport aux valeurs basales :

| | Injections simulées (n=63) | ranibizumab | |
|--|-------------------------------|----------------|---------------|
| | | 0,3 mg (n= 60) | 0,5 mg (n=61) |
| N (%) patients ayant perdu <15 lettres | 31 (49,2%) | 50 (83,3%) | 55 (90,2%) |
| Différence vs injection simulée | | 34,1% | 41,0% |
| p (vs injection simulée) | | < 0,0001 | < 0,0001 |

A 12 mois, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres a été significativement plus important avec le ranibizumab 0,3 mg (83,3%) et 0,5 mg (90,2%) qu'avec les injections simulées (49,2%).

Le pourcentage de patients avec un gain d'au moins 15 lettres à 12 mois a été de 11,7% avec le ranibizumab 0,3 mg et de 13,1% avec le ranibizumab 0,5 mg, sans différence significative versus les injections simulées (9,5%). Ces pourcentages de gain d'au moins 15 lettres sont moins importants que ceux obtenus dans les études précédentes.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (>10%) dans les 3 études de phase III (MARINA, ANCHOR et PIER) ont été oculaires : hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, corps flottants vitréens, hémorragie rétinienne, augmentation de la pression oculaire, décollement du vitré, inflammation intraoculaire, irritation oculaire, cataracte, sensation de corps étranger dans l'œil, trouble visuel, blépharite, fibrose sous-rétinienne, hyperhémie oculaire, vision trouble/baisse d'acuité visuelle, sécheresse oculaire, hyalite.

Les événements indésirables graves liés à la procédure d'injection, survenus dans moins de 0,1% des injections, comprennent des endophtalmies, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes.

D'autres événements oculaires graves ont été observés chez moins de 1% des patients traités par le ranibizumab. Ils comprennent des inflammations intraoculaires et des élévations de la pression intraoculaire.

En ce qui concerne les événements indésirables systémiques, une hypertension artérielle a été également fréquemment observée (>10%).

Dans les études MARINA et ANCHOR, après 1 an de traitement, les événements indésirables graves (potentiellement associés aux effets systémiques anti-VEGF) ont été plus fréquents avec le ranibizumab 0,5 mg (3,8 – 5,7%) et 0,3 mg (2,9 – 3,4%) qu'avec les injections simulées (0,8 – 2,1%). Ces effets ont été principalement des hémorragies et des accidents thromboemboliques (0,8 – 2,1% avec les injections simulées, 1,3 – 2,2% avec le ranibizumab 0,3 mg et 2,1 – 4,3% avec le ranibizumab 0,5 mg). Cette absence d'homogénéité entre les groupes pour la survenue de ces effets indésirables n'a pas été retrouvée après 2 ans de traitement dans l'étude MARINA (3,8% avec le ranibizumab 0,3 mg, 4,6% avec le ranibizumab 0,5 mg et 4,6% avec les injections simulées).

Cependant, depuis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché en Europe, l'EMA et l'Afssaps ont été informées des résultats intermédiaires d'une étude de tolérance comparative (étude SAILOR) entre les doses 0,3 mg et 0,5 mg de ranibizumab. Il s'agit d'une étude ouverte, prévoyant d'inclure 5000 patients, dont les premiers résultats intermédiaires ont montré une incidence plus élevée d'accidents vasculaires cérébraux avec le ranibizumab 0,5 mg [1,2% (13/1217)] qu'avec le ranibizumab 0,3 mg [0,3% (3/1176)]. Ces résultats intermédiaires ont fait l'objet aux USA de la diffusion par GENENTECH (titulaire de l'AMM de LUCENTIS aux USA) d'une lettre d'information aux ophtalmologistes. Après évaluation par l'EMA de nouveaux résultats intermédiaires, il s'avère que la différence précédemment observée entre les doses en termes d'accidents vasculaires cérébraux n'a pas été confirmée. Dans l'attente des résultats définitifs de l'étude, aucune mention spécifique n'a été ajoutée au RCP.

Un plan de gestion des risques a été mis en place pour surveiller, notamment, la survenue à long terme des accidents thromboemboliques et des inflammations intraoculaires (relation possible avec l'apparition d'anticorps anti-ranibizumab).

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance du ranibizumab ont été étudiées dans 3 études de phases III, randomisées, en double-aveugle, comparatives versus des injections intravitréennes simulées ou la photothérapie dynamique par vertéporfine (étude de non-infériorité).

Dans les 3 études, le ranibizumab a été administré à la dose de 0,3 mg ou de 0,5 mg (la dose retenue par l'AMM est de 0,5 mg). Deux études ont été réalisées selon un schéma posologique d'une injection intravitréenne mensuelle pendant 24 mois (études ANCHOR, dont les résultats sont disponibles à 12 mois, et MARINA). La 3^{ème} étude (étude PIER) a été réalisée selon un schéma d'une injection mensuelle pendant 3 mois puis trimestrielle pendant 21 mois (durée totale de l'étude : 24 mois ; résultats disponibles à 12 mois) chez des patients atteints de DMLA avec NVC avec ou sans NVC visible.

Dans l'étude MARINA (n=716), le ranibizumab a été comparé à des injections simulées chez des patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaire occulte pure ou occulte avec NVC visible minoritaire.

Dans l'étude ANCHOR (n=423) le ranibizumab a été comparé à la PDT avec vertéporfine (tous les 3 mois si nécessaire pendant 21 mois) chez des patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible.

Dans l'étude PIER (n=184), le ranibizumab a été comparé à des injections simulées. Tous les types de NVC étaient représentés parmi les patients inclus (occulte pure, à prédominance visible et visible minoritaire).

Le schéma posologique retenu par l'AMM est intermédiaire entre les deux schémas posologiques utilisés dans les études : 3 injections d'emblée à 1 mois d'intervalle puis phase

d'entretien avec retraitement possible en cas de perte visuelle équivalente à 5 lettres sur l'échelle ETDRS.

Il ressort de l'ensemble de ces études, ayant inclus des patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaire occulte ou visible minoritaire (étude MARINA) ou visible majoritaire (étude ANCHOR) ou les 3 types de lésions (étude PIER), que la quantité d'effet observée sous ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg) peut être considérée comme importante au regard de celle observée chez les patients sous injections simulées ou chez ceux traités par PDT avec vertéporfine. En effet, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle (ETDRS) a été de 90 à 96% dans les groupes ranibizumab et les différences observées versus injections simulées ou vertéporfine ont été de l'ordre de 30 à 40%.

Le ranibizumab a permis non seulement de ralentir de façon importante la baisse d'acuité visuelle mais aussi d'améliorer l'acuité visuelle chez un pourcentage important de patients (35 à 40% vs 5,6% avec la vertéporfine dans l'étude ANCHOR et 4,6% avec les injections simulées dans l'étude MARINA). On peut regretter néanmoins l'absence de bras placebo dans l'étude de non-infériorité versus vertéporfine, ce qui ne permet pas de s'assurer de la validité interne de l'étude. Il est à noter que ce pourcentage important de patients avec un gain d'au moins 15 lettres sur l'échelle ETDRS n'a pas été retrouvé dans l'étude PIER dans laquelle le ranibizumab était injecté tous les 3 mois après la phase d'induction (11,7% et 13,1% sous ranibizumab 0,3 mg et 0,5 mg, sans différence significative versus les injections simulées).

Les événements indésirables observés dans les études ont été principalement oculaires et liés à la procédure d'injection intravitréenne. Un plan de gestion des risques accompagnant la mise sur le marché du ranibizumab en Europe prévoit la surveillance particulière des effets indésirables thromboemboliques ainsi que des effets inflammatoires intraoculaires (relation possible avec l'apparition d'anticorps anti-ranibizumab).

Une incidence plus importante d'effets indésirables systémiques thromboemboliques en particulier des accidents vasculaires cérébraux avec la dose de ranibizumab de 0,5 mg par rapport à la dose de 0,3 mg a été suspectée lors d'une première analyse intermédiaire de l'étude de tolérance américaine SAILOR mais non confirmée dans une seconde analyse intermédiaire par l'EMA. Les résultats définitifs de l'étude SAILOR sont attendus.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

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

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par la DMLA exsudative de type rétrofovéolaire est modéré.

L'amélioration de la prise en charge de la DMLA constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO²).

Au vu des données disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes, un impact modéré est attendu de la spécialité LUCENTIS sur la morbidité liée à la DMLA (en termes de maintien de l'acuité visuelle essentiellement).

Toutefois la transposabilité des résultats des essais à la pratique n'est pas assurée en raison :

- des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme,
- de l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes et des interrogations sur les critères du retraitement,
- des doutes sur la maîtrise et le strict respect de la procédure d'injection qui sont indispensables afin de limiter la survenue d'événements indésirables locaux graves,

La spécialité LUCENTIS devrait, malgré tout, être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS. Cet intérêt est modéré.

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

Le ranibizumab est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques (MACUGEN, VISUDYNE).

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

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans la prise en charge des patients atteints de DMLA avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement des formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser ne s'adresse qu'aux formes extrafovéolaires. En présence de NVC rétrofovéolaire, la photocoagulation par laser n'est pas possible et d'autres traitements peuvent être utilisés.

Le traitement par photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine (VISUDYNE) comme agent photosensibilisant, a été le premier traitement disponible pour traiter les lésions rétrofovéolaires. Depuis la mise sur le marché de VISUDYNE, l'efficacité d'anti-VEGF administrés en injections intravitréennes a été reconnue dans le traitement de la DMLA exsudative : pégaptanib, ranibizumab et bévécizumab. Actuellement, seuls le pégaptanib

² Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

(MACUGEN) et le ranibizumab (LUCENTIS) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire (humide, exsudative) de la DMLA ». Un autre anti-VEGF, le bévacizumab (AVASTIN), est utilisé en dehors du cadre de son AMM.

Il n'existe pas à ce jour de recommandations sur la stratégie thérapeutique du traitement de la DMLA exsudative.

VISUDYNE a une indication plus étroite que celles de MACUGEN et de LUCENTIS ; en particulier VISUDYNE n'est pas indiqué dans les DMLA avec NVC à minorité visible.

MACUGEN n'a pas été comparé à VISUDYNE, cependant, les résultats suggèrent que ces deux traitements ont une efficacité du même ordre.

En revanche, LUCENTIS a été comparé à VISUDYNE chez des patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovolaire à prédominance visible. LUCENTIS est supérieur à VISUDYNE (injections mensuelles) en termes de ralentissement de la perte d'acuité visuelle et de gain d'acuité visuelle : un pourcentage de patients ayant un gain d'acuité visuelle d'au moins 15 lettres sur l'échelle ETDRS a été observé chez 40,3% contre 5,6% avec VISUDYNE (patients traités par injections mensuelles).

Bien que les résultats des études versus placebo (injections intravitréennes simulées) suggèrent une meilleure efficacité de LUCENTIS par rapport à MACUGEN, il n'existe pas à ce jour de données comparatives directes.

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

4.4. Population cible

Bien que l'indication de LUCENTIS comprenne l'ensemble des DMLA exsudatives, LUCENTIS doit être réservé aux seules formes rétrofovolaire car le laser reste le traitement de référence des formes extrafovolaire. La population cible de LUCENTIS estimée ci-après est donc définie pour les patients atteints de DMLA avec néovascularisation choroïdienne (DMLA exsudative) dont la localisation est rétrofovolaire.

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

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

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

- une durée moyenne de traitement de 2 ans,

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

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

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

La commission de la Transparence souhaite disposer de données sur le suivi des patients atteints de DMLA traités par LUCENTIS en France. L'objectif est de documenter, en situation réelle de traitement :

- les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, traitements antérieurs, traitements associés....),
- les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier le schéma posologique (posologie et fréquence des injections) et les modalités de suivi de l'acuité,
- l'impact de ce traitement sur l'évolution de l'acuité visuelle à moyen et long termes et sur la qualité de vie et le handicap évité de ces patients.
- l'impact de la tolérance sur le maintien du traitement,
- les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

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

La durée de l'étude, déterminée par le comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission.

4.5.1. Périmètre de remboursement et posologies correspondantes

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

4.5.2. Conditionnement

LUCENTIS est conditionné en flacon à usage unique de 0,3 ml, la dose à prélever étant de 0,05 ml. La commission estime que ce conditionnement n'est pas approprié aux conditions de prescription et recommande un nouveau conditionnement mieux adapté tel qu'une seringue-remplie.

4.5.3. Taux de remboursement

65%

4.5.4. Médicament d'exception

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