



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE

### **LUCENTIS (ranibizumab)**

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

#### **1. MEDICAMENT D'EXCEPTION**

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement couteux et d'indications précises (cf. Article R163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'AMM.

#### **2. INDICATIONS REMBOURSABLES\***

- 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 visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).

#### **3. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE\*\***

Liste I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

#### **4. MODALITES D'UTILISATION**

Voir RCP\*\*

#### **5. STRATEGIE THERAPEUTIQUE\***

##### **DMLA**

Selon les dernières recommandations de la HAS (juin 2012) sur la prise en charge de la DMLA<sup>1</sup>, 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.

<sup>1</sup> 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](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) ne constitue plus le traitement de première intention de 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  $\geq$  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.

## **OMD**

L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Le maintien de l'équilibre glycémique<sup>2</sup> et tensionnel<sup>3</sup> 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.

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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

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'ETDRS<sup>4</sup>, 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 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 proches 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.

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.

<sup>4</sup> 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 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 choroïdienne, 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.

## 6. SMR/ASMR\*

La Commission de la transparence a évalué ce médicament le 21 novembre 2012. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

### Service médical rendu :

#### 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 optimisée.
- Il reste insuffisant dans les autres cas.

### OBVR et OVCR :

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.

### 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.

## **7. PRIX ET REMBOURSEMENT des présentations disponibles**

Coût de traitement :

NOM et Dose	Voie d'administration	Conditionnement	Code CIP	Prix TTC ou CTJ ou cure
LUCENTIS 10 mg/ml	Solution injectable	B/1 flacon de 0,23 ml	34009 378 101 59	

Le coût de traitement est renseigné par la DSS. Selon l'administration prévue, il sera précisé s'il est : journalier, mensuel ou annuel ou coût de cure,...

Taux de remboursement\* :

*Le taux de remboursement est renseigné par la DSS.*

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...)

\*Cf. avis de la CT consultable sur le site de la HAS :

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c\\_5267](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c_5267)

\*\*Cf RCP consultable sur les sites de l'ANSM ou l'EMA :

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.phpet>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&startLetter=A&keyword=Enter+keywords&taxonomyPath=&treeNumber=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&startLetter=A&keyword=Enter+keywords&taxonomyPath=&treeNumber=)

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à :

Haute Autorité de santé – DEMESP – 2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis  
La Plaine Cedex