

LUCENTIS (ranibizumab) dans le traitement du pseudoxanthome élastique

Avis sollicité par la Direction Générale de la Santé et la Direction de la Sécurité Sociale le 23 août 2010

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

- Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
 Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
-

CRITERES DE PRISE EN CHARGE SELON L'ARTICLE L162-17-2-1

- Maladie rare
 Affection de longue durée
 Absence d'alternative(s) appropriée(s)
 Indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation
-

AVIS DE L'AFSSAPS (en pièce jointe)

Avis favorable de l'Afssaps du 24 mars 2011

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladie rare concernée

Pseudoxanthome élastique (PXE)

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Le traitement par LUCENTIS peut être proposé aux patients atteints de pseudoxanthome élastique, avec présence de stries angioïdes compliquées de néovascularisation sous rétinienne rétro fovéolaire ou juxta fovéolaire, responsables d'une baisse d'acuité visuelle.

En cas de localisation extra fovéolaire, l'indication est plus discutable, la néovascularisation pouvant être accessible à un traitement par laser.

Posologie et Modalités d'utilisation

En l'absence de standardisation des protocoles d'administration du médicament dans les études rapportées, le rythme d'administration « à la demande » est à recommander, avec une posologie de 0,05ml/0,5mg par injection, et une surveillance (acuité visuelle, fond d'œil, Tomographie en Cohérence Optique / OCT) mensuelle.

Compte tenu du risque de pathologie cardiovasculaire dans cette population de patients (et bien qu'aucune publication ne rapporte d'effet indésirable systémique après utilisation d'anti-VEGF dans cette population), la prudence est de mise pour utiliser les anti-VEGF.

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie

LUCENTIS a le statut de médicament d'exception et est inscrit sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des spécialités agréées aux collectivités et divers services publics, depuis le 30 juin 2007, pour le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Il doit être prescrit et administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes (IVT).

Précautions d'emploi / Effets indésirables (Cf. RCP, Avis de l'Afssaps et PGR¹ du LUCENTIS)

Les principaux événements indésirables graves, de nature oculaire, sont liés à la procédure d'injection : endophtalmies, décollements de la rétine, déchirures rétinienne, hémorragies rétinienne et cataractes traumatiques, survenus dans moins de 0,1% des injections intravitréennes. D'autres effets oculaires peuvent également survenir dans moins de 1% des cas, telles des inflammations intraoculaires et des élévations de la pression intraoculaire. Il est indispensable d'informer le patient sur ces risques éventuels et de le sensibiliser aux différents symptômes et signes évoquant une complication nécessitant une prise en charge sans délai. Le patient doit pouvoir contacter par téléphone l'opérateur ou un autre ophtalmologiste dans la semaine qui suit l'injection afin de permettre un traitement précoce en cas de complication.

Il existe un risque de survenue de réactions allergiques, pouvant être graves, après injection intravitréenne. Bien qu'une corrélation entre la survenue d'événements thromboemboliques artériels et une exposition systémique à des inhibiteurs hautement puissants du VEGF ait été mise en évidence, aucun lien de causalité entre l'administration de LUCENTIS et la survenue de tels événements n'a pu être établi à ce jour.

Les injections intra-vitréennes doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie strictes (l'Afssaps a élaboré des recommandations de bonnes pratiques d'injection intra-vitréenne qui ont été actualisées le 11 février 2011)².

Risque du LUCENTIS dans le PXE avec atteinte oculaire

Dans le RCP de LUCENTIS, il est noté que la prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez des patients présentant des facteurs de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire (EP) rétinien. Il apparaît donc possible que l'administration de LUCENTIS dans le PXE majore le risque de décollement de la rétine. Cependant, il n'y a pas été observé plus de déchirure de l'EP en cas de PXE par rapport à la DMLA.

Par ailleurs :

- dans le PXE, les manifestations cardiovasculaires (calcifications des fibres élastiques de moyen calibre) sont : HTA, angor, cardiomyopathie congestive, AOMI. L'atteinte vasculaire peut entraîner des hémorragies ;

¹ Afssaps : Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable.
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/3dfa641b52375a16f70ecd7956880be2.pdf

² <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Bonnes-Pratiques-d-injection-intra-vitreenne-IVT-Mise-au-point>

- il existe un risque potentiel d'événements thromboemboliques artériels après l'administration intravitréenne de LUCENTIS.

Ainsi, il est possible que le LUCENTIS majore le risque cardio-vasculaire inhérent au PXE.

En raison du faible nombre de patients décrits dans la littérature (environ 23 patients suivis pendant 2 ans), il est difficile d'évaluer la tolérance à long terme de LUCENTIS dans cette situation.

L'Afssaps attire l'attention concernant les risques potentiels d'HTA, d'événements thromboemboliques artériels cardiovasculaires (IDM...) et cérébrovasculaires (hémorragie cérébrale...) liés à l'utilisation de LUCENTIS.

Nombre de patients concernés

La prévalence du PXE est estimée entre 1/25 000 et 1/100 000, avec une prédominance féminine (2 femmes pour un homme)³.

Par extrapolation à la population française générale en 2010, le nombre de patients atteints de PXE serait compris entre 650 et 2 600 en France. Il n'y a pas de donnée épidémiologique permettant de connaître le nombre de patients ayant une atteinte oculaire. Si l'on considère que les ¾ de ces patients sont à risque de présenter une complication néovasculaire, on peut estimer que 500 à 2 000 personnes sont susceptibles de nécessiter un traitement par anti-VEGF pour néovascularisation choroïdienne (NVC) dans les années à venir.

Selon les experts, une centaine de patients atteints de PXE avec une atteinte oculaire sont actuellement traités en France par anti-VEGF. Les récurrences de néo-revascularisation sont fréquentes dans le PXE et il est nécessaire de renouveler l'injection tous les 2 mois.

RECOMMANDATIONS :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui

Non

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

Non

Si oui, préciser les modalités : **Suivi de cohorte national**

³ Orphanet (portail des maladies rares et des médicaments orphelins) : www.orpha.net

ARGUMENTAIRE

1. Historique

LUCENTIS dispose actuellement d'une AMM chez l'adulte dans :

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). **AMM du 22 janvier 2007**
- le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). » **AMM du 6 janvier 2011**.

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 (telles que VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ et VEGF₁₆₅), inhibant la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. Ainsi en empêchant cette liaison, le ranibizumab agit selon deux mécanismes d'action complémentaires :

- une action anti-angiogénique en inhibant la prolifération des cellules endothéliales et donc la néovascularisation choroïdienne (NVC),
- une action anti-oedémateuse directe en bloquant la perméabilité paracellulaire (en inhibant la phosphorylation des molécules d'adhérence des jonctions inter-cellulaires), mais également trans-cellulaire (en inhibant la formation des fenestrations endothéliales et l'activation des canaux trans-endothéliaux).

Il convient de préciser que si le traitement des complications néovasculaires du pseudoxanthome élastique peut bénéficier de l'utilisation de médicaments anti-VEGF en injection intravitréenne, cette famille ne comporte pas seulement le ranibizumab (LUCENTIS) mais aussi le bevacizumab (AVASTIN), aujourd'hui utilisé hors-AMM par la communauté ophtalmologique. Néanmoins, il est rappelé que la forme pharmaceutique de LUCENTIS est adaptée à une injection intravitréenne, contrairement à la spécialité AVASTIN.

2. Maladie rare concernée

Le pseudoxanthome élastique (PXE) est une maladie rare, affectant 650 à 2600 personnes en France. Il s'agit d'une affection héréditaire du tissu conjonctif, caractérisée par une fragmentation et une calcification progressives des structures élastiques de la peau, des parois artérielles et de la rétine.

La principale complication oculaire du PXE est la survenue de stries angioïdes, déchirures de la membrane de Bruch située sous la rétine, apparaissant à plus ou moins long terme chez quasiment tous les patients, en moyenne 20 ans après le diagnostic.

Une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétro fovéolaire peut se développer secondairement chez $\frac{3}{4}$ des patients atteints de stries angioïdes, souvent de manière bilatérale. Ces néovaisseaux se développent chez des sujets de 20 à 50 ans et sont responsables d'œdèmes et d'hémorragies, se traduisant cliniquement par une baisse de l'acuité visuelle, qui peut évoluer vers la cécité dans certains cas : la cécité « légale » (acuité visuelle inférieure à 1/20) concernerait plus de 50% des patients avec NVC.

Il convient de préciser que les stries angioïdes peuvent compliquer d'autres pathologies, exclues de la présente demande : maladie de Paget (8 à 15% des cas de Paget) ; drépanocytose (1 à 2% des cas) ; syndrome de Marfan ; syndrome d'Ehlers Danlos ; hyperphosphatémie ; saturnisme.

3. Efficacité du ranibizumab dans le traitement de la NVC chez des patients atteints de PXE

Les études évaluant l'efficacité et la tolérance du ranibizumab sont principalement des séries rétrospectives ou prospectives de cas consécutifs de patients traités par ranibizumab dont certains ou la totalité étaient atteints de PXE :

- **Myung JS et al., 2010⁴ : Etude rétrospective américaine incluant 9 yeux de 9 patients atteints de PXE et traités initialement par bévécizumab**

Cette publication rapporte les résultats d'une série rétrospective de patients atteints de NVC associée à des stries angioïdes, traités initialement par une injection intravitréenne (IVT) de bévécizumab (1,25 mg/0,05 ml). L'investigateur était libre de choisir à quel moment réaliser ou non une nouvelle IVT avec le bévécizumab ou remplacer le bévécizumab par le ranibizumab. Les patients étaient examinés lors de la première IVT, puis aux mois 1, 2, 3, 6, 12, 18 et 24 et à une visite finale.

Les objectifs principaux de cette étude ont été d'évaluer l'évolution de l'acuité visuelle et de la taille maximale de la lésion mesurée par tomographie à cohérence optique (OCT) entre la visite d'inclusion et la dernière visite.

Au total, 9 yeux de 9 patients ont reçu en moyenne 8,4 IVT de bévécizumab ou de ranibizumab (entre 1 et 17 injections), sur une période moyenne de 28,6 mois (entre 24 et 31 mois). Les patients étaient âgés en moyenne de 53,5 ans (41 et 66 ans). Au cours du traitement, 4 patients ont changé du bévécizumab au ranibizumab.

L'acuité visuelle moyenne était de 20/368 à la visite d'inclusion et de 20/281 à la visite finale ($p=0,14$). La quasi-totalité des patients (8/9 yeux) ont eu une stabilisation ou une amélioration de leur acuité visuelle (5 patients ont eu une amélioration de l'acuité visuelle de 1 à 3 lignes et 3 sont restés stables). Seul 1 patient a eu une perte d'acuité visuelle d'une ligne par rapport à la visite d'inclusion. La taille maximale de la lésion a significativement diminué entre la visite d'inclusion et la dernière visite (362 μ m vs 146 μ m, $p=0,005$).

Aucun événement indésirable local ou systémique n'a été rapporté au cours de cette étude.

- **Mimoun G. et al., 2010⁵ : Etude rétrospective française incluant 35 yeux de 27 patients (11 patients PXE et 16 patients non PXE)**

Cette publication rapporte les résultats d'une série rétrospective consécutive de patients atteints de NVC associée à des stries angioïdes, traités dans 2 centres hospitaliers français par ranibizumab (0,5 mg/0,05 ml). Les patients étaient examinés lors de la visite d'inclusion, puis 1 fois par mois après la première IVT. Les patients recevaient une nouvelle IVT de ranibizumab au cours d'une visite mensuelle de suivi si au moins un de ces critères était rempli :

- diminution de l'acuité visuelle (5 lettres ou plus),
- hémorragie maculaire récente d'une NVC,
- fuite ou croissance d'une NVC à l'angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine,
- présence de fluide sous-rétinien ou intra-rétinien à l'OCT,
- augmentation d'au moins 10% de l'épaisseur maculaire par rapport à la visite précédente.

Les patients avec un suivi inférieur à 6 mois n'ont pas été inclus dans l'étude.

L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer la proportion d'yeux avec une acuité visuelle stabilisée ou améliorée à la dernière consultation connue de suivi. Au total, 35 yeux de 27 patients ont été traités en moyenne par $5,7 \pm 1,2$ IVT de ranibizumab (entre 2 et 14 injections), sur une durée moyenne de $24,1 \pm 3,0$ mois (entre 6 et 37 mois). Les patients étaient âgés en moyenne de 63,7 ans (entre 30 et 86 ans). L'ancienneté moyenne du diagnostic de la NVC par rapport à l'initiation du traitement par ranibizumab était de 39,4 mois (entre 0 et 114 mois).

Plus de deux tiers des yeux ($n=25/35$, 71,4%) avait déjà reçu un autre traitement : 14 yeux traités par photocoagulation et/ou photothérapie dynamique et 11 yeux traités par IVT (7 par triamcinolone, 3 par pegaptanib, et 1 par triamcinolone et pegaptanib).

A la fin du suivi :

- 85,7% des yeux traités ($n=30/35$) ont eu une acuité visuelle stabilisée (variation de ± 3 lignes chez 74,3% des yeux) ou améliorée (gain ≥ 3 lignes chez 11,4%). Une perte d'acuité visuelle (≥ 3 lignes) a été observée chez 14,3% des yeux traités (5/35).
- 51,5% des yeux traités ($n=18/35$) ont eu une épaisseur maculaire stabilisée ou diminuée,

⁴Myung JS, Bhatnagar P, Spaide RF et al. Long-term outcomes of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Retina* 2010 ; 30 : 748-55.

⁵Mimoun G, Tilleul J, Leys A et al. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol.* 2010 ; 150 (5) : 692-700.

- 65,7% des yeux traités (n=23/35) ne présentaient plus de fuite persistante.

Dans le sous-groupe de patients avec un diagnostic de PSE (11/27 patients, 15/35 yeux) la quasi-totalité des yeux traités (14/15) ont eu une acuité visuelle stabilisée (12/15 yeux) ou améliorée (2/15 yeux) après avoir reçu en moyenne 6,1 IVT sur une durée moyenne de 25,5 mois.

Un œdème palpébral modéré a été observé après l'IVT de ranibizumab chez 2 patients ; cet événement indésirable est fréquent et est listé dans le RCP de LUCENTIS.

- **Ladas ID et al., 2010⁶ : Etude prospective américaine incluant 15 yeux de 14 patients (3 patients PXE et 11 patients non PXE)**

Cette publication rapporte les résultats d'efficacité à 1 an d'une série prospective consécutive de patients atteints de NVC maculaire associée à des stries angioïdes, traités par des IVT de ranibizumab (0,5 mg/0,05 ml). Les patients étaient naïfs de tout traitement et seuls les patients avec une acuité visuelle supérieure à 20/200 étaient inclus.

Les patients ont reçu une première IVT de ranibizumab, puis une IVT par mois au cours des 4 premiers mois de traitement. Après cette période, si les patients ne présentaient pas de signe d'hémorragie ou d'œdème ou de fuite à la visite, ils recevaient une nouvelle IVT espacée de 6 semaines, puis de 2, 3, 4 et 5 mois. En cas de présence d'hémorragie, d'œdème ou de fuite à la visite, les patients conservaient la fréquence d'administration. Tous les patients inclus dans l'analyse avaient un suivi d'au moins 1 an.

L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer à 1 an la proportion d'yeux avec une acuité visuelle stabilisée ou améliorée.

Au total, 15 yeux de 14 patients ont été traités en moyenne par $7,1 \pm 0,5$ IVT de ranibizumab (entre 7 et 9 IVT), un seul patient a reçu 2 IVT en plus des 7 prévues initialement. Les patients étaient âgés en moyenne de 58,9 ans (de 46 à 78 ans), seuls 3 patients étaient atteints de PXE. L'acuité visuelle moyenne était de 20/100 (20/200 à 20/50) à la visite d'inclusion et de 20/50 (20/400 à 20/25) à la visite finale à un an. La quasi-totalité des yeux traités (n=14/15) ont eu :

- une acuité visuelle stabilisée (6/15) ou améliorée (8/15). Seul un patient a eu une perte d'acuité par rapport à la visite d'inclusion (baisse de 20/63 à 20/400),
- une diminution significative de la taille maximale moyenne de la lésion, mesurée par OCT ($377,3 \pm 139,7$ vs $270,2 \pm 88,6$ μm , $p < 0,001$)
- une réduction ou un maintien de la taille de la NVC évaluée par angiographie à la fluorescéine.

Aucun événement indésirable local ou systémique n'a été rapporté dans cette étude.

4. Place dans la stratégie thérapeutique

La prévention et le traitement des complications du PXE ne sont pas codifiés.

Les patients atteints de PXE doivent bénéficier d'un conseil génétique et d'une prise en charge spécialisée. La plupart des manifestations pathologiques sont irréversibles, mais des mesures prophylactiques peuvent prévenir ou minimiser certaines manifestations de la maladie. L'extension des stries angioïdes et la survenue d'hémorragies rétiniennes peuvent être prévenues dans une certaine mesure par l'éviction des traumatismes facio-orbitaires (sports de balle ou de combat). La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire doit être optimale : arrêt du tabagisme, maintien de la glycémie, de la cholestérolémie et de la triglycéridémie dans les normes, contrôle de la pression artérielle.

Prise en charge des lésions rétinienne secondaires au PXE

Aucun traitement médicamenteux n'a d'AMM dans le traitement des NVC secondaires au PXE et il n'existe aucune recommandation sur la stratégie thérapeutique de ces complications.

Différentes approches, médicales (photocoagulation laser, photothérapie dynamique) ou chirurgicales, utilisées pour traiter la NVC secondaire à d'autres pathologies, ont été étudiées

⁶ 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.

pour les NVC du PXE mais elles n'ont pas démontré d'efficacité thérapeutique. De plus, les NVC secondaires aux stries angioïdes traités par photocoagulation laser ou photothérapie dynamique ont une tendance forte à la récurrence.

Il existe un fort rationnel mécanistique pour utiliser les anti-VEGF en traitement de la NVC compliquant le PXE : les deux molécules ayant été les plus testées sont le bevacizumab et le ranibizumab.

Bien qu'aucun essai clinique randomisé n'ait été réalisé dans cette indication, les données décrites dans la littérature (études de cas ou séries de cas) montrent que les médicaments avec une activité anti-VEGF (bévacizumab et ranibizumab essentiellement) présentent une efficacité à court et moyen termes se traduisant par le maintien, voire une amélioration dans certains cas, de l'acuité visuelle chez la majorité des patients traités.

5. Conclusion

Le ranibizumab semble être une thérapeutique intéressante dans le traitement de la néovascularisation choroïdienne chez les patients atteints de PXE, particulièrement au regard de l'absence d'alternative thérapeutique. Les données de la littérature sont de faible niveau de preuve (2 séries de cas, une étude rétrospective). Il n'y a pas d'étude comparative. Le nombre total de patients inclus ayant un PXE avec néovascularisation choroïdienne traitée par ranibizumab a été d'une cinquantaine. Ces études suggèrent une efficacité à court ou moyen termes pour stabiliser voire améliorer l'acuité visuelle des patients traités (cf résultats ci-dessus). Cependant, il est difficile d'affirmer l'intérêt du traitement sur l'évolution au long cours de la pathologie et de l'acuité visuelle.

Les publications disponibles ne permettent pas réellement de trancher sur le choix préférentiel entre le ranibizumab (LUCENTIS) et le bévacizumab (AVASTIN). Néanmoins, il convient de rappeler que le bévacizumab n'a pas d'AMM en ophtalmologie, ne se présente pas sous une forme pharmaceutique adaptée à l'administration intravitréenne et n'est pas disponible en ville (médicament inscrit uniquement sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et divers services publics).