

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 : - 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) - 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 ≥ 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 ≥ 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
- $24 \text{ lettres} \leq \text{MAVC} \leq 78 \text{ lettres (ETDRS)}$ 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 ≥ 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 ≥ 15 lettres ou atteignant ≥ 84 lettres (ETDRS) à 3 mois

La proportion de patients ayant un gain de MAVC ≥ 15 lettres ou atteignant ≥ 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 d'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'OVV 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 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 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 soigneuse 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 (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 choroi-dienne 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 choroi-dienne 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 rétinien-nes). 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 choroi-dienne 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.