

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)	– « 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	<u>DMLA :</u> 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>. <u>OMD :</u> ▪ 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. <u>OBVR et OVCR :</u> 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.
ASMR	<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 rétrofovéolaire. <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. <u>OBVR et OVCR :</u> 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	LUCENTIS est un traitement de première intention dans : - 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 : - 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 Caucasienne. »

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 rétrofovéolaire 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) rétrofovéolaire à prédominance visible. - Traitement des patients adultes présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire 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	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. <u>Intérêt de santé publique :</u> Le fardeau de santé publique représenté par la DMLA exsudative de type rétro-fovéolaire est modéré. L'amélioration de la prise en charge de la DMLA constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO¹). 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.

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	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.

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	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. <u>Intérêt de santé publique :</u> 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,

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	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. <u>Intérêt de santé publique :</u> 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. 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.

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.
Etudes demandées	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 : – 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. 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.

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. Optalmology 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	▪ 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	▪ Ranibizumab 0,3 mg (n=60) ▪ Ranibizumab 0,5 mg (n=61) ▪ Injections simulées (n=63) Note : la dose de 0,3 mg n'est pas conforme à l'AMM.
Déroulement de l'étude	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. Amendements au protocole : Après revue des données à 12 mois des études pivots MARINA et ANCHOR, les patients du groupe injections simulées 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.
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	A 12 mois : pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres par rapport à la valeur initiale. A 24 mois : - 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 $\geq$ 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 $\geq$ 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 rétrofovéolaire 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	▪ âge $\geq$ 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 μm dans sa plus grande dimension linéaire, ▪ meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) comprise entre 20/40 et 20/320 (Snellen équivalent).
Groupes de traitement	▪ 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 Injections <u>mensuelles</u> de ranibizumab (maximum : 24 injections pendant 24 mois) Note : la dose de 0,3 mg n'est pas conforme à l'AMM. ▪ 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	- 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) Note : la dose de 0,3 mg n'est pas conforme à l'AMM.
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	- 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 ≥ 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 ≥ 15 lettres (ETDRS) :		
- à 3 mois	20,1	18,6
- à 12 mois	19,3	16,5

❑ Etudes versus un autre anti-VEGF, le bévaccizumab

Note : le bévaccizuamb (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 bévaccizumab (The CATT Research Group, 2011)	
Objectif principal de l'étude	Etude académique américaine de <u>non-infériorité</u> ayant comparé 4 types de traitement : bévaccizumab 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	▪ Patients âgés de 50 ans ou plus ▪ DMLA primaire active avec des NVC rétrofovéolaires occultes ou visibles jamais traitée au préalable

	▪ Acuité visuelle entre 20/25 et 20/320
Groupes de traitement	▪ 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	Etude d'une durée de 24 mois. 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. Pour le schéma PRN les critères de retraitement étaient les suivants : ▪ 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	▪ pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres ▪ pourcentage de patients ayant gagné ≥ 15 lettres ▪ nombre moyen d'injections intravitréennes.
Analyse statistique	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 %. La borne de non-infériorité a été fixée à 5 lettres ETDRS. Note : les analyses ont été faites sur la population en ITT et non sur la population per protocole

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 soit 1105 patients :

- 284 patients dans le groupe ranibizumab mensuel
- 265 patients dans le groupe bévacizumab mensuel
- 285 patients dans le groupe ranibizumab 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 ranibizumab 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 bévécizumab en traitement mensuel et de 6,9 et 7,7 dans les groupes ranibizumab et bévécizumab 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)	Bévécizumab mensuel (n = 285)	Bévécizumab 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)	Bévécizumab mensuel (n = 129)	Ranibizumab PRN (n = 264)	Bévécizumab 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 bévécizumab (Chakravarthy, 2012)

Objectif principal de l'étude	Etude académique anglaise 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	▪ 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	▪ Ranibizumab 0,5 mg en injections mensuelles (n = 157) ▪ Bévécizumab 1,25 mg en injections mensuelles (n = 149) ▪ Ranibizumab 0,5 mg selon un schéma PRN après 3 injections consécutives (n = 155) ▪ Bévécizumab 1,25 mg selon un schéma PRN après une 3 injections consécutives (n = 145)
Déroulement de l'étude	Dans tous les groupes, les patients ont reçu 3 injections mensuelles consécutives avant la randomisation. Pour le schéma PRN, outre les 3 injections consécutives initiales, les patients reprenaient un cycle de 3 mois de traitement en cas de : ▪ 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. 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

	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 bévacyzumab.

A 1 an, la non-infériorité du bévacyzumab (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 présentées.

□ 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 : ▪ ≥ 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	Dans l'étude initiale : ▪ Ranibizumab 0,5 mg + laser simulé ▪ Ranibizumab 0,5 mg + laser ▪ Laser + IVT simulée Dans l'étude d'extension, les patients initialement inclus dans le groupe laser en monothérapie ont aussi été traités par ranibizumab 0,5 mg.
Déroulement de l'étude	Phase d'extension de 2 ans pendant laquelle les patients ont poursuivi leur traitement initial selon les modalités de retraitement suivantes : ▪ <u>IVT à la visite initiale de l'étude d'extension si</u> : - 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> : - 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	▪ ≥ 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 $\geq 250 \mu\text{m}$. ▪ Les deux yeux d'un même patient pouvaient être inclus dans l'étude. Si l'œil droit était randomisé : - 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
<u>Groupes de traitement</u>	▪ 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
<u>Déroulement de l'étude</u>	<u>Injections intravitréennes de ranibizumab ou simulées</u> : ▪ 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 : - 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 - 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 $\geq 250 \mu\text{m}$, 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. <u>Photocoagulation par laser</u> : 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 $< 250 \mu\text{m}$ et absence d'œdème dans le pourtour de la

	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) - 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.
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	▪ Age : 18 ans ou plus ▪ Diabète de type I ou II avec HbA1C $\leq$ 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	▪ Ranibizumab 0,5 mg + laser simulé (n = 133) ▪ Ranibizumab 0,5 mg + laser (n = 132) ▪ Laser + IVT simulées (n = 131)
Déroulement de l'étude	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. Même schéma d'administration pour les IVT simulées. Laser : traitement à J0 puis retraitement possible si nécessaire à intervalles de 3 mois au minimum selon les recommandations de l'ETDRS. Même schéma pour le laser simulé.
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 portent 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 dû 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 longtemps 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)
Systémiques 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 rétinienues (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-Buffer 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 récives 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 paraissaient 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 ≥ 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 suivant 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 récives 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 :

- épaississement rétinien et/ou exsudats atteignant le centre de la macula
- épaississement rétinien et/ou exsudats situés à moins de 500 µm du centre de la macula mais ne l'atteignant pas
- épaississement 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 adventitielle 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'écarter 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 rétinienues 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 tenue 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	Un ml contient 10 mg de ranibizumab. Chaque flacon contient 3,0 mg de ranibizumab dans 0,3 ml de solution. 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. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Un ml contient 10 mg de ranibizumab. Chaque flacon contient 2,3 mg de ranibizumab dans 0,23 ml de solution. 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. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE	Solution injectable Solution aqueuse stérile, limpide, incolore à jaune pâle.	Solution injectable Solution aqueuse stérile, limpide, incolore à jaune pâle.
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).	LUCENTIS est indiqué chez l'adulte dans : - 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	Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne. LUCENTIS doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes. 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 (échelle ETDRS ou équivalent d'une ligne sur l'échelle de Snellen), LUCENTIS doit être administré.	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

	L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.	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. <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> 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. <u>LUCENTIS et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR</u> 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. <u>Mode d'administration</u>
--	---	---

	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. <u>Groupes de patients particuliers</u> <i>Insuffisance hépatique</i>	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. <u>Groupes de patients particuliers</u> <i>Insuffisance hépatique</i> LUCENTIS n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.
--	---	--

	LUCENTIS n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population. <i>Insuffisance rénale</i> Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). Enfants et adolescents 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. <i>Patients âgés</i> Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. <i>Origine ethnique</i> L'expérience avec ce traitement est limitée chez les personnes autres que celles d'origine Caucasienne.	<i>Insuffisance rénale</i> 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. <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. <i>Origine ethnique</i> L'expérience avec ce traitement est limitée chez les personnes autres que celles d'origine Caucasienne.
4.3 Contre-indications	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.	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.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	Le traitement par LUCENTIS doit être exclusivement administré par injection intravitréenne. 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. 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	Le traitement par LUCENTIS doit être exclusivement administré par injection intravitréenne. 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. 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

	la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée. 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. 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. LUCENTIS n'a pas été étudié chez les patients ayant précédemment reçu des injections intravitréennes. LUCENTIS ne doit pas être administré simultanément à d'autres agents anti-VEGF (systémiques ou oculaires). Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être réitéré avant le prochain traitement prévu dans les cas suivants : • 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.	(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. 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. 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. LUCENTIS ne doit pas être administré simultanément à d'autres agents anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) systémiques ou oculaires. Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être réitéré avant le prochain traitement prévu dans les cas suivants : • 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. 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.
--	--	--

	Le traitement doit être arrêté chez les sujets présentant un décollement rhéomatogène de la rétine ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.	Le traitement doit être arrêté chez les sujets présentant un décollement rhéomatogène de la rétine ou des trous maculaires de stade 3 ou 4. 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. 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'événements thromboemboliques artériels après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) (voir rubrique 4.8). 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.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	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.	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. Pour le traitement concomitant par photocoagulation au laser et LUCENTIS dans l'OMD et dans l'OBVR, voir rubriques 4.2 et 5.1.
4.6 Grossesse et allaitement	<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	<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. <u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du ranibizumab

	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. <u>Femmes en âge de procréer</u> Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. <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.	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. <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.
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	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.	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.
4.8 Effets indésirables	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. 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). 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). 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	Population présentant une DMLA néovasculaire 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. 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). 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). Les événements indésirables listés ci-dessous sont survenus à une

	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. <u>Population présentant un OMD</u> 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. <u>Population présentant une OVR</u> 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
--	--	---

	base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Affections cardiaques <i>Peu fréquents</i> Fibrillation auriculaire Affections du système nerveux <i>Très fréquents</i> Céphalées 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 <i>Fréquents</i> Gêne oculaire, hyperhémie conjonctivale, opacification de la capsule postérieure, exsudats rétinien, réactions au point d'injection, sécrétion lacrymale accrue, prurit oculaire, conjonctivite, maculopathie, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien <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 Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <i>Peu fréquents</i> Toux, sifflements, augmentation de la sécrétion des voies aériennes supérieures	fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Infections et infestations <i>Très fréquents</i> Rhino-pharyngite <i>Fréquents</i> Infections des voies urinaires* Affections hématologiques et du système lymphatique <i>Fréquents</i> Anémie Affections du système immunitaire <i>Fréquents</i> Hypersensibilité Affections psychiatriques <i>Fréquents</i> Anxiété Affections du système nerveux <i>Très fréquents</i> Céphalées 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, sécrétion lacrymale accrue, blépharite, sécheresse oculaire, hyperhémie oculaire, prurit oculaire. <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.
--	---	---

	Affections gastro-intestinales <i>Fréquents</i> Nausées Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>Peu fréquents</i> Kératose lichénoïde Affections musculo-squelettiques et systémiques <i>Fréquents</i> Arthralgie, dorsalgie Infections et infestations <i>Fréquents</i> Bronchite, anémie Affections vasculaires <i>Très fréquents</i> Hypertension artérielle/ augmentation de la pression artérielle 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	conjonctivite, conjonctivite allergique, sécrétions oculaires, photopsie, photophobie, gêne oculaire, œdème palpébral, douleur palpébrale, hyperhémie conjonctivale. <i>Peu fréquents</i> Cécité, endophthalmie, 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. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <i>Fréquents</i> Toux Affections gastro-intestinales <i>Fréquents</i> Nausées Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>Fréquents</i> Réactions cutanées de type allergique (rash, urticaire, prurit, érythème) Affections musculo-squelettiques et systémiques <i>Très fréquents</i> Arthralgie Investigations <i>Très fréquents</i> Augmentation de la pression intraoculaire * observé uniquement dans la population OMD 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'OVR et aucune différence
--	---	--

	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 %).	majeure n'a été constatée entre les groupes traités par le ranibizumab comparativement aux groupes contrôles.
4.9 Surdosage	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.	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.
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments ophtalmologiques, code ATC : S01LA04 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.	Classe pharmacothérapeutique : médicament contre la néovascularisation, code ATC : S01LA04 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.

	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 (%) ^a	Mois 12	62 %	95 %
	Mois 24	53 %	90 %
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) ^a	Mois 12	5 %	34 %
	Mois 24	4 %	33 %
Variation moyenne de l'acuité visuelle (lettres) (ET) ^a	Mois 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Mois 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

^a 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 (%) ^a	64 %	96 %
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) ^a	6 %	40 %
Variation moyenne de l'acuité visuelle (lettres) (ET) ^a	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)

^a 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 (%) ^a (conservation de la vision, critère principal)	Mois 12	62 %	95 %
	Mois 24	53 %	90 %
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) ^a	Mois 12	5 %	34 %
	Mois 24	4 %	33 %
Variation moyenne de l'acuité visuelle (lettres) (ET) ^a	Mois 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Mois 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

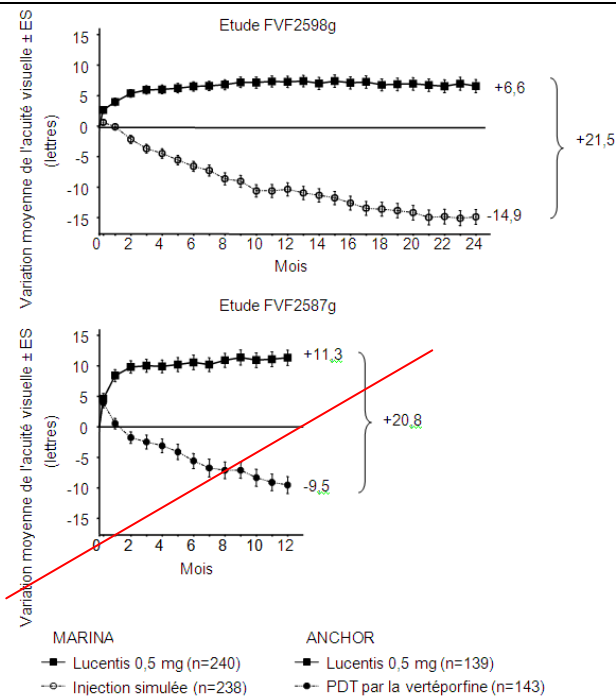
^a p < 0,01

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 (%) ^a (conservation de la vision, critère principal)	Mois 12	64 %	96 %
	Mois 24	66 %	90 %
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) ^a	Mois 12	6 %	40 %
	Mois 24	6 %	41 %
Variation moyenne de l'acuité visuelle (lettres) (ET) ^a	Mois 12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Mois 24	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

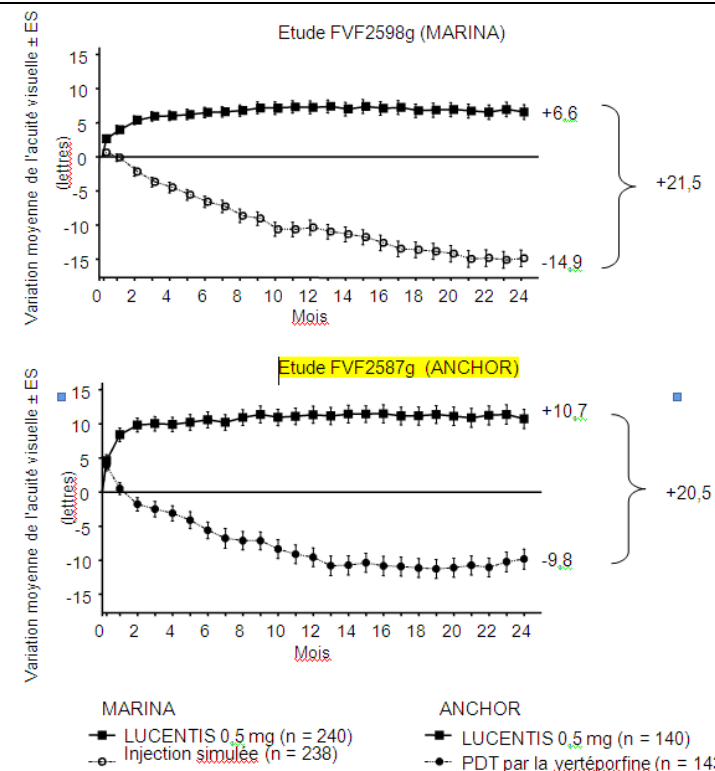
Figure 1 Variation moyenne de l'acuité visuelle à 24 mois dans l'étude FVF2598g (MARINA) et dans l'étude FVF2587g (ANCHOR), par rapport à l'acuité visuelle initiale



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 FVF3192g (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 12ème 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.

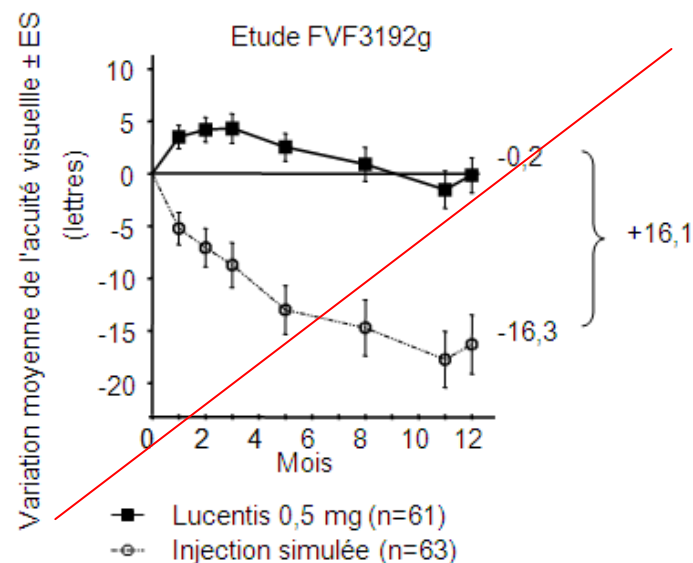
L'utilisation de LUCENTIS au-delà de 36 mois n'a pas été étudiée.

L'étude FVF3192g (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, montrent 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		

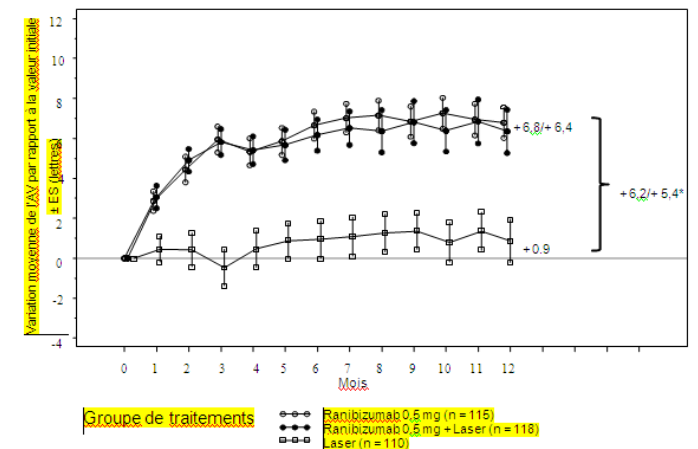
Dans l'étude de phase III D2301 (RESTORE), 345 patients présentant une baisse visuelle due à un œdème maculaire ont été randomisés et ont reçu soit : une injection intravitréenne de ranibizumab 0,5 mg en monothérapie et une photocoagulation au laser simulée (n=116), soit un traitement combiné par ranibizumab 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 ETRS.

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.

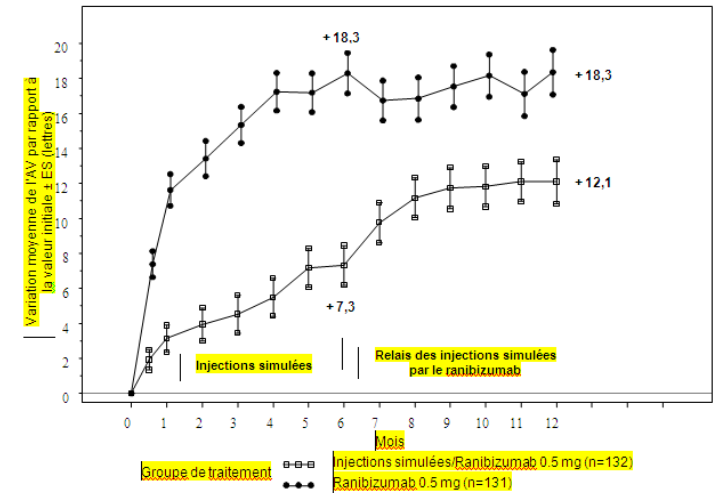
Les principaux résultats des études BRAVO et CRUISE sont résumés dans les tableaux 5 et 6 et dans les figures 3 et 4.

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 ^a (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 ^a (%)	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

^ap < 0,0001

**Figure 3 Variation moyenne de la MAVC au cours du temps
à 6 et 12 mois (BRAVO)**



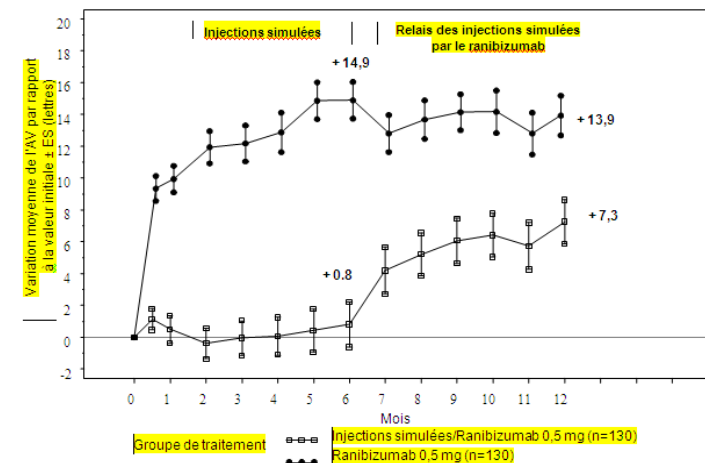
ES = erreur standard

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* (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* (%)	16,9	47,7
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle à 12 mois (%)	33,1	50,8

*p < 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).

		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. <i>Population pédiatrique</i> La sécurité d'emploi et l'efficacité du ranibizumab n'ont pas encore été étudiées dans ce groupe de patients. 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).
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	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. 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 19 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,	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. 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

	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. 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. Insuffisance hépatique : aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de LUCENTIS chez les patients présentant une insuffisance hépatique.	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. 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. Insuffisance hépatique : aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de LUCENTIS chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
5.3 Données de sécurité préclinique	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. 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	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. 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

	élévation transitoire de la pression intraoculaire post-dose a été observée après les injections intravitréennes, quelle que soit la dose. 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. 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. Aucune donnée de carcinogénicité, mutagénicité ou toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.	élévation transitoire de la pression intraoculaire post-dose a été observée après les injections intravitréennes, quelle que soit la dose. 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. 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. Aucune donnée de carcinogénicité ou mutagénicité n'est disponible. 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. 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.
6.1 Liste des excipients	α,α-tréhalose dihydraté Chlorhydrate d'histidine monohydraté Histidine Polysorbate 20	α,α-tréhalose dihydraté Chlorhydrate d'histidine monohydraté Histidine Polysorbate 20

	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 essuyer 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.

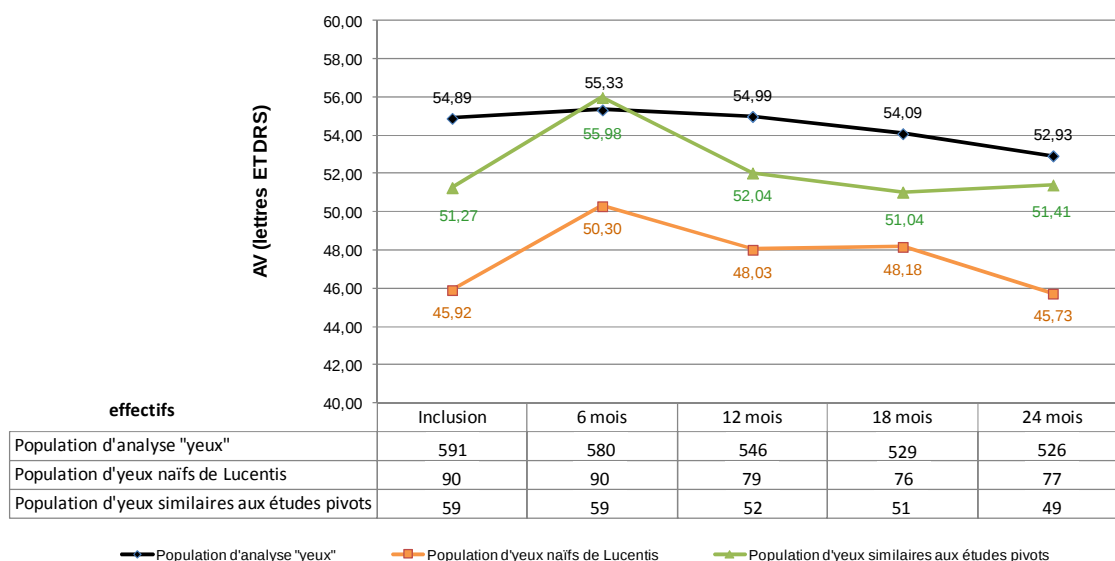
Près d'un tiers des patients (31 %) avaient recours à un système grossissant (optique ou électronique) à l'inclusion.

La majorité des patients vivaient en logement ordinaire (98,2 %). La proportion de patients vivant en institution était légèrement plus élevée 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 ($IC_{95} [-2,5 ; 0,2]$) à 1 an et -3,4 lettres ($IC_{95} [-4,9 ; 1,7]$) 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 ($IC_{95} [-3,1 ; 5,9]$) à 1 an et -0,6 lettres ($IC_{95} [-5,5 ; 4,3]$) 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 injection par mois de LUCENTIS durant l'étude, les taux de succès étaient 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'odd-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 événements 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 événements indésirables graves qui n'étaient pas suspectés d'être liés à un traitement médicamenteux de la DMLA. Ces événements 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 événements 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 liés 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 EI mentionnés dans le RCP des produits utilisés au cours du traitement à l'exception de 2 EI 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, 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).