

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
21 février 2018***Date d'examen par la Commission : 10 janvier 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 24 janvier 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 21 février 2018.***ranibizumab****LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable**

B/ 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille(s) et seringue(s) polypropylène (CIP : 3400937810159)

B/ 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille (CIP : 3400930007839)

B/ 1 flacon de 0,23 ml (CIP : 3400927605482)

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 seringue préremplie de 0,165 ml (CIP : 3400927671197)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

Code ATC	S01LA04 (médicaments pour les troubles oculaires vasculaires)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la dégénérescence maculaire liée à l'âge¹.

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

¹ Il s'agit d'un libellé redéfini à partir du libellé de l'AMM et en ayant exclu les indications déjà évaluées par la Commission.

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de LUCENTIS par rapport à des injections simulées sur la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée à 2 mois, - la quantité d'effet supplémentaire modérée et cliniquement pertinente, - l'absence de donnée robuste de morbidité oculaire au-delà de 2 mois et à moyen et long terme, - l'existence d'un besoin médical non couvert, <p>la Commission considère que LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.</p>
ISP	LUCENTIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de la quantité d'effet supplémentaire modérée de LUCENTIS démontrée après 2 mois de traitement selon un schéma de traitement PRN (<i>Pro Re Nata</i>) versus des injections simulées, sur la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée et en l'absence d'alternative médicamenteuse et de données sur les autres technologies de santé utilisées dans cette indication, LUCENTIS est un traitement de première intention dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.</p>
Recommandations	<p>► Conditionnements</p> <p>Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.</p> <p>La Commission recommande toutefois d'utiliser préférentiellement le conditionnement de solution injectable en seringue préremplie compte tenu du risque supplémentaire d'infections lié à la manipulation de la solution injectable.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/01/2007 Date de l'extension d'indication : 14/11/2016 Engagements dans le cadre de l'AMM : Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en Ophtalmologie Médicament d'exception
Classification ATC	S Organe sensoriel S01 Médicaments ophtalmologiques S01L Médicaments pour les troubles oculaires vasculaires S01LA Agents anti-néovascularisation oculaire S01LA04 ranibizumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de LUCENTIS sur la liste des spécialités remboursées aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication suivante : traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Le principe actif de LUCENTIS, le ranibizumab, est un anti-VEGF.

Pour rappel, dans son avis du 4 décembre 2013, la Commission avait donné un avis favorable à l'inscription de LUCENTIS sur les deux listes de remboursement dans le traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une myopie forte avec un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à VISUDYNE².

La Commission a par ailleurs réexaminé LUCENTIS dans ses autres indications (voir rubrique « 08. Rappel des précédentes évaluations ») :

- traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)³.
- traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)⁴.
- traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)⁵.

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 4 décembre 2013. LUCENTIS. Extension d'indication Traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une myopie forte. [accédé le 20/11/2017] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/lucentis_pic_ei_myopieforte_avis2modifie14012014_ct13096.pdf

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 11 octobre 2017. Réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS, EYLEA et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme néovasculaire (humide) de la DMLA https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16200_DMLA_PIC_REEV_Avis3_CT16200&16091&16196.pdf [accédé le 20/11/2017]

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 2 décembre 2015. LUCENTIS. Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription dans traitement de la baisse visuelle due à l'OMD. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14867_LUCENTIS_PIC_EPI_Avis2_CT14867.pdf [accédé le 20/11/2017]

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. 21 janvier 2015. LUCENTIS. Réévaluation du SMR et de l'ASMR dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR ou un OVCR. [accédé le 20/11/2017] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/lucentis_pic_reev_avis2_modifie13022015_ct13967.pdf

Pour information, LUCENTIS a été pris en charge à titre dérogatoire à partir d'octobre 2011 et pour une durée de 3 ans, conformément à l'article L. 162-17-2-1 du Code de la Sécurité Sociale, dans une sous-partie de l'indication présentement évaluée, à savoir chez les patients atteints de pseudoxanthome élastique (PXE), avec présence de stries angioïdes compliquées de néovascularisation sous rétinienne rétro-fovéolaire ou juxta-fovéolaire responsables d'une baisse d'acuité visuelle (Avis de la HAS du 18 mai 2011)⁶.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les indications de LUCENTIS chez l'adulte sont les suivantes :

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

Le présent avis concerne l'examen de la demande d'inscription de LUCENTIS dans le **traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA**. En effet, LUCENTIS a déjà été évalué dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte (avis de la Commission de la Transparence du 4 décembre 2013) et dans la DMLA^{2,3}.

04 POSOLOGIE

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

Posologie

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

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. [...]

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

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

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

⁶ HAS. Avis pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations prévue à l'article L. 162-17-2-1. LUCENTIS dans le traitement du pseudoxanthome élastique. [accédé le 27/12/2017] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/lucentis_pxe_art_56.pdf

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

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

Mode d'administration

Solution injectable en flacon

« Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

Le volume contenu dans le flacon (0,23 ml) étant plus important que la dose recommandée (0,05 ml), une partie du volume contenu dans le flacon doit être éliminée avant l'administration.

LUCENTIS doit être contrôlé visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration. [...]

Solution injectable en seringue préremplie

« Seringue préremplie à usage unique réservée à la voie intravitréenne.

La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 0,5 mg.

La totalité du volume extractible de la seringue préremplie (0,1 ml) ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage.

Pour éliminer les bulles d'air en même temps que l'excédent de médicament, pousser lentement le piston jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le trait de dose noir de la seringue (équivalent à 0,05 ml, soit 0,5 mg de ranibizumab).

LUCENTIS doit être contrôlé visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration. »

05 BESOIN MEDICAL⁷

La néovascularisation choroïdienne (NVC) se caractérise par la prolifération de néovaisseaux provenant de la choroïde, qui se développent au niveau de l'épithélium pigmentaire sous-rétinien et de l'espace sous-rétinien, et sont à l'origine d'hémorragies et de fuites liquidienne.

La survenue de NVC entraîne une baisse progressive et irréversible de l'acuité visuelle, en particulier centrale, qui peut aller jusqu'à la cécité de façon plus ou moins rapide selon les causes de NVC.

Les causes les plus fréquentes de NVC sont la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez les patients âgés et la myopie forte chez les patients de moins de 50 ans.

Une NVC peut survenir dans le cadre d'autres pathologies, de fréquence moindre (près de 40 % des cas globalement), chez le sujet jeune, notamment :

- dans des maladies rares telles que le pseudoxanthome élastique, la maladie de Paget, le syndrome d'Ehlers-Danlos ou la drépanocytose, la présence de stries angioïdes (zones étendues de rupture de la membrane de Bruch située entre l'épithélium pigmentaire rétinien et la choriocapillaire) peuvent se compliquer d'une NVC ; la bilatéralisation de l'atteinte est possible.

⁷ Cohen SY, Souied E, Quentel G. Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) ; Myopie et Etiologies de la Néovascularisation Choroïdienne. Ed. Lavoisier Msp. 2014. p255-274.

- les choroïdites multifocales correspondent à des uvéites bilatérales chroniques, retrouvées dans un contexte de myopie modérée, et sont caractérisées par des lésions blanches chorioretiniennes à l'emporte-pièce au pôle postérieur et en moyenne périphérie rétinienne ; elles sont typiquement diagnostiquées chez des femmes entre 30 et 50 ans.
 - les syndromes de pseudo-histoplasmose sont caractérisés par des taches blanches du fond de l'œil, sans manifestation inflammatoire.
- Par ailleurs, près de 20 % des NVC sont idiopathiques.

Le traitement oculaire doit s'intégrer dans une prise en charge globale adaptée à la pathologie. A ce jour, aucun autre traitement médicamenteux n'a d'AMM dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à une NVC secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA et il n'existe aucune recommandation sur la stratégie thérapeutique. Pour rappel, LUCENTIS a été pris en charge à titre dérogatoire, à partir d'octobre 2011 et pour une durée de 3 ans, chez les patients atteints de pseudoxanthome élastique (PXE), avec présence de stries angioïdes compliquées de néovascularisation sous rétinienne rétro-fovéolaire ou juxta-fovéolaire responsables d'une baisse d'acuité visuelle. Différentes approches médicales (photocoagulation laser, photothérapie dynamique) ou chirurgicales, sont néanmoins actuellement utilisées pour traiter la NVC secondaire à d'autres pathologies que la myopie forte, et présentent une efficacité mal documentée dans cette indication. De plus, la vertéporfine utilisée dans la photothérapie dynamique n'a l'AMM que dans l'indication des NVC secondaires à une myopie forte ou une DMLA. Par ailleurs, pour certaines maladies, des mesures prophylactiques telles que l'éviction des situations à risque de traumatisme facio-orbitaire et la prise en charge des facteurs de risques cardio-vasculaires sont préconisées⁶.

Compte tenu de ces éléments, il existe un besoin médical non couvert dans la prise en charge de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe aucun comparateur médicamenteux ayant l'AMM dans le traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

06.2 Compareteurs non médicamenteux

Différentes approches, médicales (photocoagulation laser, photothérapie dynamique) ou chirurgicales, sont utilisées pour traiter la NVC secondaire à d'autres pathologies que la myopie forte ou que la DMLA mais n'ont pas démontré d'efficacité thérapeutique dans cette indication⁶.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de LUCENTIS.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Actuellement LUCENTIS dispose d'une AMM et est pris en charge dans l'indication du traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une autre cause que la myopie forte ou que la DMLA dans l'Union Européenne.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

08.1 Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 28 mars 2007 Primo-inscription
Indication	LUCENTIS est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
SMR	Le service médical rendu par LUCENTIS est important dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire. En l'absence de données d'efficacité et de tolérance de LUCENTIS dans la DMLA exsudative extrafovéolaire, la commission ne peut se prononcer sur le service médical rendu par LUCENTIS dans ce type d'atteinte.
ASMR	LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans la prise en charge des patients atteints de DMLA avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.

Il est à noter que la place de LUCENTIS dans la stratégie thérapeutique de la DMLA a été redéfinie dans l'avis de réévaluation des spécialités LUCENTIS, EYLEA et AVASTIN du 11 octobre 2017³.

08.2 Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 22 juin 2011 Extension d'indication
Indication	LUCENTIS est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
SMR	Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, est important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Il est insuffisant dans les autres cas.
ASMR	Dans la mesure où l'on ne dispose pas de données sur le maintien à long terme de l'efficacité de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, en monothérapie sur l'acuité visuelle, il est considéré que cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Les conclusions de la Commission n'ont pas été modifiées suite à l'examen de nouvelles données décrites dans l'avis du 2 décembre 2015⁴.

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

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 18 janvier 2012 Extension d'indication
Indication	LUCENTIS est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).
SMR	Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable est important.
ASMR	LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à Ozurdex® dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.

Les conclusions de la Commission n'ont pas été modifiées suite à la réévaluation du SMR et de l'ASMR dans l'avis du 21 janvier 2015⁵.

08.4 Traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte²

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 4 décembre 2013 Extension d'indication
Indication	LUCENTIS est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte.
SMR	Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/mL, solution injectable, est important dans « le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte ».
ASMR	LUCENTIS 10 mg/mL, solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à Visudyne® dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte.

09 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Dans le cadre de sa demande d'inscription dans l'indication du traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA, le laboratoire a déposé les données issues :

- d'une étude de phase III versus une injection simulée (étude MINERVA),
- d'une étude observationnelle réalisée à la demande des autorités de santé dans le cadre de la prise en charge dérogatoire de LUCENTIS dans les NVC secondaires à un pseudoxanthome élastique (sous partie de l'indication évaluée dans le présent avis),
- d'une revue de la littérature effectuée par le laboratoire. Compte tenu des limites méthodologiques des études publiées, basées sur des séries de cas ou des études non-randomisées, ces données ne seront pas présentées^{8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21}.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude de phase III MINERVA

L'étude MINERVA est une étude randomisée, en double aveugle, comparative, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du ranibizumab 0,5 mg en injections intravitréennes PRN²² par rapport à des injections simulées, en termes d'efficacité chez des patients ayant une baisse de l'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une cause autre que la DMLA ou la myopie forte.

⁸ Tilleul J, Mimoun G, Querques G et al. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angioid streaks: Four-Year Follow-up. *Retina*. 2016;36:483-91.

⁹ Finger RP, Charbel Issa P, Hendig D et al. Monthly ranibizumab for choroidal neovascularizations secondary to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:695-703.

¹⁰ Shah M, Amoaku WM. Intravitreal ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks. *Eye (Lond)*. 2012;26:1194-8.

¹¹ Ladas ID, Kotsolis AI, Ladas DS et al. Intravitreal ranibizumab treatment of macular choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: one-year results of a prospective study. *Retina*. 2010;30:1185-9.

¹² Myung JS, Bhatnagar P, Spaide RF et al. Long-term outcomes of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Retina*. 2010;30:748-55.

¹³ Mimoun G, Tilleul J, Leys A et al. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:692-700.

¹⁴ Tian D, Yang J. Intravitreal injections of ranibizumab in treatment of idiopathic choroidal neovascularization. *Int J Clin Exp Med* 2016;9:3780-3784.

¹⁵ Shi X, Wei W, Zhang C. Intravitreal ranibizumab therapy versus photodynamic therapy for idiopathic choroidal neovascularization: a comparative study on visual acuity, retinal and choroidal thickness. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127:2279-85.

¹⁶ Kang HM, Koh HJ. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy versus photodynamic therapy for idiopathic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:713-9.

¹⁷ Erol MK, Ozdemir O, Coban DT et al. Ranibizumab treatment for choroidal neovascularization secondary to causes other than age-related macular degeneration with good baseline visual acuity. *Semin Ophthalmol*. 2014;29:108-13.

¹⁸ Troutbeck R, Bunting R, van Heerden A et al. Ranibizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to non-age-related macular degeneration causes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40:67-72.

¹⁹ Heier JS, Brown D, Ciulla T et al. Ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to causes other than age-related macular degeneration: a phase I clinical trial. *Ophthalmology*. 2011;118:111-8.

²⁰ Rouvas A, Petrou P, Douvali M et al. Intravitreal ranibizumab for the treatment of inflammatory choroidal neovascularization. *Retina*. 2011;31:871-9.

²¹ Chhablani J, Kozak I, Pichi F et al. Outcomes of treatment of choroidal neovascularization associated with central serous chorioretinopathy with intravitreal antiangiogenic agents. *Retina*. 2015;35:2489-97.

²² PRN : Pro Re Nata. Dans l'étude MINERVA, l'investigateur décidait de faire l'injection en fonction de l'activité de la maladie.

9.1.1.1 Méthodes

Les méthodes de l'étude MINERVA sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1. Méthodologie de l'étude MINERVA.

	Etude MINERVA
Dates et lieux	Du 19/09/2013 au 11/11/2015. 60 centres dans 20 pays (Australie, Canada, République Tchèque, Danemark, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Italie, Espagne, Suisse, Pologne, Portugal, Slovaquie, Lettonie, Lituanie, Turquie, Russie, Pérou, Corée du Sud)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 18 ans pour le groupe des adultes et entre 12 et 17 ans pour le groupe des adolescents ; - NVC secondaire active confirmée, quelle qu'en soit la cause (à l'exception de la DMLA néovasculaire ou de la myopie forte) ; la NVC ou ses séquelles devaient affecter la fovéa ; - ≥ 1 lésion liée à la NVC à localisation rétrofovéolaire, juxta-fovéolaire, extra-fovéolaire ou à la marge du disque optique ; - Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) comprise entre 24 et 83 lettres, mesurée à 4 mètres sur l'échelle ETDRS²³ (équivalent à 20/25 et 20/230 sur l'échelle de Snellen) ; - perte visuelle essentiellement due à la présence d'une NVC, évaluée sur les paramètres cliniques oculaires et par l'angiographie à la fluorescéine et/ou à l'OCT. <p>Un seul œil par patient était inclus : si les deux yeux d'un patient répondaient aux critères d'inclusion, seul l'œil jugé le plus approprié par l'investigateur pour l'étude (NVC avec lésions les plus caractéristiques) était sélectionné.</p>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - maladie oculaire ou systémique avancée, sévère ou instable, et dont les traitements pourraient interférer avec l'évaluation des critères de jugement ; - cancer actif ; - antécédents d'accident vasculaire cérébral au cours des 6 mois précédents ; - pression artérielle non contrôlée (valeurs systoliques ≥ 160 mmHg et diastoliques ≥ 100 mmHg) ; - inflammation ou infection systémique non contrôlée, liée directement à la cause de la NVC ; - rétinopathie diabétique active, maladie infectieuse active oculaire ou péri-oculaire ou inflammation sévère active intraoculaire, ou autre trouble oculaire pouvant interférer avec l'évaluation ; - pression intraoculaire ≥ 25 mmHg ; - néovascularisation de l'iris ou glaucome néovasculaire ; - NVC avec des chances importantes de résolution spontanée, de durée < 2 mois ou avec rechutes ; - traitement anti-VEGF systémique au cours des 6 mois précédents ; - antécédents de traitement par photocoagulation au laser impliquant la zone maculaire, par thérapie photodynamique à la vertéporfine, par implant intra-vitréen ou par chirurgie vitro-rétinienne ; - traitement oculaire par un anti-angiogénique ou par corticoïdes intra-vitréens au cours des 6 mois précédents.
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Phase en double aveugle (0 à 2 mois)</u> <p>Les patients adultes ont été randomisés en deux groupes (ratio 2:1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • groupe traité par ranibizumab 0,5 mg en injections intra-vitréennes, • groupe ayant des injections intra-vitréennes simulées. <p>La randomisation était stratifiée sur l'étiologie de NVC : présence ou absence de stries angioïdes. Après la première injection, les patients étaient traités pendant 2 mois selon un traitement personnalisé en fonction de l'activité de la maladie (PRN²²). La dernière injection était possible jusqu'à la fin du 1^{er} mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Phase en ouvert (3 à 12 mois)</u> <p>A la fin du 2^{ème} mois, tous les patients étaient traités en ouvert par ranibizumab 0,5 mg en cas de besoin et ce jusqu'au 11^{ème} mois.</p> <p>Un traitement de recours par photocoagulation au laser ou thérapie photodynamique à la vertéporfine était autorisé au 1^{er} mois en cas de perte de MAVC > 5 lettres.</p>
Critère de jugement principal	Variation de la MAVC à 2 mois par rapport à l'inclusion, mesurée à 4 mètres sur l'échelle ETDRS.

²³ Echelle ETDRS : il existe trois échelles ETDRS utilisées pour mesurer l'acuité visuelle (l'échelle R mesure la réfraction, l'échelle 1 pour tester l'œil droit et l'échelle 2 pour tester l'œil gauche). Chaque échelle présente 14 lignes de 5 lettres chacune. Le score est constitué par le nombre de lettres correctement lues. Il est de 55 pour une acuité visuelle correspondant à 10/10 sans erreur de lecture. Il peut également être calculé en unités LogMAR, chaque lettre correctement lue valant 0,02 et chaque ligne 0,1 unités LogMAR avec un score logMAR nul lorsque l'acuité visuelle est égale à 10/10.

Etude MINERVA	
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Variation de l'épaisseur maculaire centrale (EMC) et du volume maculaire central (VMC), mesurés par tomographie en cohérence optique (OCT) à 2 mois ; - Proportion de patients avec présence de fluide intra- ou sous-rétinien, évaluée par OCT à 2 mois ; - Proportion de patients avec présence de diffusion angiographique, évaluée par angiographie à la fluorescéine à 2 mois ; - Proportion de patients avec gain ou perte de MAVC \geq 15 lettres à 12 mois ; - Variation de l'EMC et du VMC à 12 mois ; - Variation du score VFQ-25²⁴ de qualité de vie aux mois 2, et 12.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Il a été estimé que la randomisation de 158 patients (112 dans le groupe ranibizumab et 56 dans le groupe injections simulées) permettrait d'observer une différence de 8 lettres sur le critère principal et de conclure à la supériorité du ranibizumab par rapport aux injections simulées avec un risque alpha unilatéral de 0,025 et une puissance de 89,7%.
Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse du critère de jugement principal sur la population de la phase en double aveugle par un modèle mixte à mesures répétées avec un risque alpha unilatéral de 0,025. - Absence de méthodes de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests pour les critères secondaires - Analyses exploratoires en sous-groupes sur l'étiologie prévues au protocole - Imputation des données manquantes par la méthode LOCF

9.1.1.2 Résultats

Au total, 178 patients (soit 178 yeux) ont été inclus et randomisés selon un schéma 2:1, soit 119 patients dans le groupe ranibizumab et 59 patients dans le groupe ayant des injections simulées. Environ 94 % des patients de chaque groupe ont terminé l'étude.

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques des patients et de la maladie étaient comparables entre les groupes. Environ la moitié des patients était des femmes (51 %) et l'âge moyen à l'inclusion était de 54 ans (\pm 16).

La néovascularisation choroïdienne (NVC) avait été diagnostiquée moins d'un mois avant l'inclusion en moyenne dans chaque groupe.

La répartition des principales causes de NVC était comparable entre les groupes :

- chorioïdopathie idiopathique : 37/119 (31%) dans le groupe ranibizumab et 26/59 (44 %) dans le groupe « injections simulées » ;
- chorioïdopathie post-inflammatoire : 18/119 (15 %) et 10/59 (17 %) respectivement,
- stries angioïdes : 15 % dans chaque groupe (18/119 dans le groupe ranibizumab et 9/59 dans le groupe « injections simulées »),
- chorioïdopathie séreuse centrale : 17/119 (14 %) et 6/59 (10 %) respectivement.

A l'inclusion, la meilleure acuité visuelle corrigée (MACV) était en moyenne de 62 lettres (\pm 15). La pression intraoculaire moyenne était de 15 mmHg (\pm 3) et l'épaisseur maculaire centrale (EMC) moyenne de 400 μ m (\pm 149) pour un volume maculaire central (VMC) de 2,8 μ l (\pm 0,7).

► Exposition au traitement

Le nombre moyen d'injections reçues avant le 2^{ème} mois a été de 1,7 (\pm 0,4) dans le groupe ranibizumab et 1,8 (\pm 0,4) dans le groupe « injections simulées ».

A 12 mois, ce nombre a été de 5,8 (\pm 3,7) dans le groupe ranibizumab et de 5,4 (\pm 3,2) dans le groupe traité par « injections simulées » pendant 2 mois puis par ranibizumab jusqu'au 12^{ème} mois.

²⁴ Visual Functioning Questionnaire – 25 : auto-questionnaire en 25 items regroupés en 11 parties : vision générale, douleur oculaire, acuité proche ou à distance, conduite, vision des couleurs et périphérique, fonctionnement social en lien avec la vision, santé mentale, difficultés et dépendance ; une augmentation du score marque un impact positif sur la qualité de vie avec un score maximal de 100 points.

► Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal

La supériorité des injections du ranibizumab a été démontrée par rapport à des injections simulées sur le critère de jugement principal, avec une différence intergroupe de 9,9 lettres ($\pm 1,5$) en faveur du ranibizumab en termes de variation de la MAVC évaluée à 2 mois (voir Tableau 2).

Tableau 2. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal de l'étude MINERVA.

Critère de jugement principal : meilleure acuité visuelle corrigée (MACV) à 2 mois	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Injection simulée (n=59)
N évaluable	118	57
Variation de la MAVC (lettres) moyenne (écart-type) IC 95 %	9,5 (1,0) [7,6;11,4]	-0,4 (1,2) [-2,8;1,9]
Différence entre les groupes (lettres) moyenne (écart-type) IC 95 %	9,9 (1,5) [7,0;12,9]	
p	<0,001	

► Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de gestion d'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests, les critères de jugement secondaires suivants sont considérés comme exploratoires.

Critères de jugement secondaires à 2 mois

A 2 mois de traitement en double aveugle, les critères de jugement secondaires ont évolué de la façon suivante :

- la proportion de patients ayant obtenu un gain de MAVC ≥ 15 lettres a été de 31,4 % dans le groupe ranibizumab et de 12,3 % dans le groupe « injections simulées » ;
- l'épaisseur maculaire centrale (EMC) a diminué de 77,0 μm ($\pm 8,9$) dans le groupe ranibizumab et augmenté de 9,8 μm ($\pm 17,6$) dans le groupe « injections simulées » ;
- le volume maculaire central (VMC) a diminué de 0,4 μl ($\pm 0,1$) dans le groupe ranibizumab et ne s'est pas modifié dans le groupe « injections simulées » ;
- la proportion de patients avec fluide intra-rétinien est passée de 39 à 16 % dans le groupe ranibizumab et de 42 à 48 % dans le groupe « injections simulées », et la proportion de patients avec fluide sous-rétinien de 86 à 38 % et de 88 à 79 % respectivement ;
- la proportion de patients avec diffusion à l'angiographie est passée de 94 % à 54 % dans le groupe ranibizumab et de 95 % à 90 % dans le groupe « injections simulées ».

Critères de jugement secondaires à 12 mois

Pour rappel, à la fin du 2^{ème} mois, tous les patients étaient traités en ouvert par ranibizumab 0,5 mg et ce jusqu'au 11ème mois.

Ainsi à 12 mois de traitement, la proportion de patients ayant obtenu un gain de MAVC ≥ 15 lettres a été de 49 % dans le groupe initialement traité par ranibizumab et de 42 % dans le groupe ayant initialement eu des « injections simulées ». L'EMC avait par ailleurs diminué de 103 μm (± 117) et 92 μm (± 152) respectivement avec une diminution du VMC de 0,4 μl ($\pm 0,6$).

9.1.2 Etude observationnelle PIXEL

Du 7 octobre 2011 au 7 octobre 2014, LUCENTIS a été remboursé à titre dérogatoire dans le traitement du pseudoxanthome élastique avec présence de stries angioïdes compliquées de néovascularisation sous-rétinienne rétro-fovéolaire ou juxta-fovéolaire, responsables d'une baisse d'acuité visuelle. Cette prise en charge dérogatoire a été assujettie à la mise en place d'un suivi des patients concernés.

En réponse à cette demande, le laboratoire a mis en place une étude observationnelle ambispective (étude PIXEL) dont les objectifs étaient :

- décrire les caractéristiques démographiques et cliniques des patients et des yeux avec NVC secondaire à un pseudoxanthome élastique, traités par LUCENTIS,
- décrire la prise en charge thérapeutique du patient,

- décrire l'évolution fonctionnelle et anatomique des yeux traités par LUCENTIS,
- évaluer la tolérance de LUCENTIS chez les patients traités.

9.1.2.1 Déroulement de l'étude

Au total, 70 ophtalmologues sur le territoire français ayant traité des patients atteints de cette maladie ont accepté de participer à l'étude sur 5 509 ophtalmologues sollicités. Sur ces 70 ophtalmologues, 23 ont inclus au total 72 patients (98 yeux atteints dans la population d'analyse) avec une NVC secondaire à un PXE qui ont été traités par au moins 1 injection de ranibizumab entre octobre 2011 et octobre 2014.

L'injection de LUCENTIS était réalisée à la demande avec une posologie de 0,05 ml/0,5 mg par injection et une surveillance mensuelle (acuité visuelle, fond d'œil, tomographie en cohérence optique).

L'évolution fonctionnelle et anatomique des yeux traités a été évaluée au moyen des critères suivants :

- la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) mesurée sur une échelle ETDRS,
- les proportions de patients présentant un changement de la NVC, une fuite liée à la NVC, une hémorragie rétinienne,
- la variation de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR).

Le nombre d'injections reçues et le nombre de visites ont également été évalués.

Le suivi moyen des patients dans cette étude au moment de l'analyse finale a été de 3 ans et 4 mois.

9.1.2.2 Résultats

► Caractéristiques des patients inclus

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 60 ans (± 8) et 46 % étaient des femmes. L'âge des patients au moment de l'apparition des symptômes était de 55,5 ans (± 11).

Environ 90 % des patients rapportaient des symptômes oculaires et 44 % des complications non-oculaires de la PXE, principalement cutanées.

À l'inclusion et avant traitement par ranibizumab, un seul œil était atteint pour 65 % des patients (n=47), et l'atteinte était bilatérale pour les 35 % restants (n=25).

Lors de la première injection du ranibizumab, 89 % des patients présentaient une NVC dans le premier œil traité qui était rétrofovéolaire ou juxtafovéolaire dans près de trois-quarts des cas. Des stries angioïdes étaient présentes chez 92 % des patients, correspondant à 75 % des 98 yeux atteints dans la population d'analyse. Un tiers des patients avait une hémorragie rétinienne.

Un patient était considéré comme aveugle et cinq autres comme malvoyants.

Environ 36 % des patients avaient déjà reçu un traitement antérieur dont 22,4% un anti-VEGF autre que le ranibizumab, 17,3% une thérapie photodynamique à la vertéporfine, 9,2% une photocoagulation au laser et 5,1% des corticoïdes.

► Exposition au traitement

Le nombre moyen d'injections de ranibizumab a été de 4,1 injections la première année, puis de 2,7 injections la deuxième année. Les trois premières injections ont été faites dans les deux premiers mois pour 13 % des yeux et dans les trois premiers mois pour 48 % des yeux.

► Evolution fonctionnelle et anatomique des yeux traités

La MAVC moyenne était de 64,6 ($\pm 21,0$) lettres lors de la première injection de LUCENTIS (n=72 yeux sur 98) puis de 64,7 ($\pm 19,0$) lettres après un an de suivi (n=71 yeux) et de 62,3 ($\pm 20,4$) lettres à deux ans de suivi (n=58 yeux).

En raison d'un nombre important de données manquantes, les données d'acuité visuelle à 4 ans, disponibles pour un quart des yeux atteints, et les données de répartition des yeux ayant présenté

un gain ou une perte d'au moins 15 lettres, disponibles pour moins de 70 % des yeux tout au long de l'étude, ne sont pas présentées.

La néovascularisation choroïdienne touchait 68 % des yeux lors de la première injection de ranibizumab, puis 25 % des yeux à 1 an de suivi et 33 % à 2 ans de suivi. La proportion d'yeux avec hémorragie oculaire a été de 27 % lors de la première injection puis 6 % à 1 an de suivi et 7 % à 2 ans de suivi.

Il est à noter que ces pourcentages sont basés sur les données disponibles qui étaient de 100 % de la population des yeux analysés lors de la première injection, 73 % à un an de suivi et 60 % à 2 ans de suivi. Les données de suivi à 4 ans ne sont pas présentées en raison des nombreuses données manquantes (supérieur à 70 %).

Les données de variations d'ECR, disponibles pour la moitié des yeux traités, ne sont pas présentées

Au cours de l'étude, 29 patients ont présenté une malvoyance (acuité visuelle comprise entre 1/20 et 4/10 pour le meilleur des deux yeux), toujours présente lors de la dernière visite de suivi pour 24 d'entre eux. Deux patients ont été considérés comme aveugles au cours de l'étude, dont un l'était toujours en fin de suivi.

09.2 Qualité de vie

L'un des critères de jugement secondaire de l'étude MINERVA, de nature exploratoire, était la variation du score VFQ-25, auto-questionnaire mesurant les difficultés ou troubles rapportés par les patients et l'impact sur la qualité de vie²⁴.

A 2 mois, le score VFQ-25 a été augmenté de 2,7 points en moyenne chez les patients du groupe ranibizumab par rapport à un score de 79 points sur 100 (± 16) à l'inclusion. Dans le groupe ayant des injections simulées, ce score était de 78 points sur 100 à l'inclusion (± 15) et est resté stable à 2 mois.

A 12 mois de suivi dont 10 mois en ouvert, ce score a été augmenté de 4,6 points chez les patients ayant été traités 11 mois par ranibizumab et de 2,7 points chez les patients ayant eu des injections simulées les deux premiers mois puis du ranibizumab pendant les 9 mois suivants.

09.3 Tolérance

9.3.1 Données issues des études cliniques

► Etude MINERVA

Au cours des 12 mois de l'étude, le nombre moyen d'injections dans les groupes ranibizumab (n=119) et injection simulée/ranibizumab (n=59) a été respectivement de 5,8 et 5,4.

A 2 mois, environ 12 % des patients du groupe ranibizumab et 19 % des patients du groupe « injections simulées » ont rapporté au moins un événement indésirable oculaire ; il s'agissait le plus fréquemment d'hémorragies conjonctivales (respectivement 4 et 6 %). Sur les 119 patients traités par ranibizumab sur 12 mois (dont 10 mois en ouvert), 25 % ont rapporté un événement indésirable oculaire, principalement une hémorragie conjonctivale. A 2 mois, environ 15 % des patients du groupe ranibizumab ont rapporté un événement indésirable non oculaire contre 17 % dans le groupe « injections simulées ». Environ 56 % des patients traités par ranibizumab pendant 12 mois ont rapporté au moins un événement indésirable non oculaire.

Aucun événement indésirable n'a été imputé au traitement pendant les deux premiers mois de traitement. A 12 mois, alors que tous les patients étaient traités par ranibizumab, quatre patients sur les 178 inclus ont rapporté des événements indésirables liés au traitement, à savoir : kyste rétinien, augmentation de la pression intraoculaire, déchirure de l'épithélium rétinien, corps flottants vitréens, arythmie et augmentation de la pression artérielle.

Trois patients ont arrêté leur traitement en raison d'un événement indésirable, à savoir un œdème maculaire survenu dans les deux premiers mois pour un patient du groupe « injections simulées »,

et une tumeur pituitaire et un cancer du sein survenu après les deux premiers mois de traitement dans le groupe ranibizumab. Ces événements indésirables ont été jugés comme non liés au traitement.

Treize patients ont rapporté au moins un événement indésirable grave dont 12 étaient traités par ranibizumab. Il s'agissait d'événements non oculaires. Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

► Etude observationnelle PIXEL

Au cours de l'étude PIXEL, 14 patients ont rapporté au moins un événement indésirable dont 10 un événement oculaire. Parmi ces 14 patients, 6 ont rapporté un événement indésirable grave dont un cas d'endophtalmie jugé comme étant relié à la procédure d'injection intra-vitréenne et un cas d'infarctus cérébral ischémique potentiellement relié au traitement. Deux événements indésirables supplémentaires, non graves, ont également été jugés comme reliés au traitement (douleur oculaire et vision floue).

Le profil de tolérance identifié dans ces études cliniques est similaire au profil de tolérance connu pour LUCENTIS dans ces autres indications.

9.3.2 Plan de Gestion des Risques

La dernière version du PGR du 29 septembre 2016 concerne le suivi des risques identifiés suivants :

- risques importants : endophtalmie infectieuse, inflammation intraoculaire, déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine, déchirure de la rétine, décollement de la rétine, augmentation de la pression intraoculaire, cataracte traumatique, et hémorragie vitrénne.
- risques potentiels : infarctus du myocarde, événements thromboemboliques artériels non myocardiques, événements thromboemboliques veineux, hypertension artérielle, hémorragie non oculaire, glaucome et surdosage lié à l'injection de la totalité du volume contenu dans la seringue pré-remplie.

9.3.3 Données issues du RCP

La majorité des effets indésirables rapportés après l'administration de LUCENTIS sont liés à la procédure d'injection intravitréenne.

Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) après l'injection de LUCENTIS sont : des douleurs oculaires, des hyperhémies oculaires, des augmentations de la pression intraoculaire, des hyalites, des décollements du vitré, des hémorragies rétinienne, des troubles visuels, des corps flottants vitréens, des hémorragies conjonctivales, des irritations oculaires, des sensations de corps étranger dans l'œil, des sécrétions lacrymales accrues, des blépharites, des sécheresses oculaires et des prurits oculaires.

Les effets indésirables non oculaires les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) sont des céphalées, des rhinopharyngites et des arthralgies.

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés mais plus graves comprennent des endophtalmies, des cécités, des décollements de la rétine, des déchirures rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes.

09.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de LUCENTIS dans l'indication du traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA repose principalement sur les données de l'étude de phase III MINERVA.

Cette étude a inclus 178 patients randomisés en deux groupes, l'un étant traité par ranibizumab 0,5 mg, l'autre par injections simulées. Ces patients avaient une NVC diagnostiquée depuis moins d'un mois avant l'inclusion en moyenne. Il s'agissait le plus fréquemment de chorioretinopathie idiopathique (31 % dans le groupe ranibizumab et 44 % dans le groupe « injections simulée »). A l'inclusion, la meilleure acuité visuelle corrigée (MACV) était en moyenne de 62 lettres (± 15).

La supériorité de l'efficacité des injections du ranibizumab a été démontrée par rapport à des injections simulées, en termes de variation de la MAVC évaluée à 2 mois par rapport à la valeur à l'inclusion (critère de jugement principal), avec une différence cliniquement pertinente de 9,9 lettres ($\pm 1,5$) en faveur du ranibizumab ($p < 0,001$).

En l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests, les critères de jugement secondaires ont été considérés comme exploratoires.

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude observationnelle française PIXEL, non comparative, ambispective, ayant inclus pour une durée de 3 ans, des patients atteints de pseudoxanthome élastique (PXE) avec présence de stries angioïdes compliquées de néovascularisation sous-rétinienne rétro-fovéolaire ou juxta-fovéolaire, responsables d'une baisse d'acuité visuelle pour une durée de 3 ans. La réalisation de cette étude a été proposée en réponse à une demande des autorités sanitaires dans le cadre de la prise en charge dérogatoire de LUCENTIS chez ces patients.

Au total, 72 patients (représentant 98 yeux atteints dans la population d'analyse) ont été inclus dans cette étude entre octobre 2011 et octobre 2014. Ces patients étaient âgés en moyenne de 60 ans (± 3) et 46 % étaient des femmes.

La MAVC moyenne était de 64,6 ($\pm 21,0$) lettres lors de la première injection de LUCENTIS (n=72 yeux sur 98) puis de 64,7 ($\pm 19,0$) lettres à un an de suivi (n=71 yeux) et de 62,3 ($\pm 20,4$) lettres à deux ans de suivi (n=58 yeux).

Le suivi moyen des patients a été de 3 ans et 4 mois. Néanmoins un nombre important de données manquantes à 2 et 4 ans de suivi ne permet pas l'évaluation de l'efficacité à long terme de LUCENTIS.

Le profil de tolérance du ranibizumab après 12 mois de traitement a été similaire à celui établi pour cette spécialité dans les autres indications. Dans l'étude de phase III, au-delà des deux premiers mois de traitement, 5 patients sur 178 ont rapporté des événements indésirables liés au traitement : kyste rétinien, augmentation de la pression intraoculaire, déchirure de l'épithélium rétinien, hémorragie rétinienne, diminution de l'acuité visuelle, arythmie et augmentation de la pression artérielle.

Compte tenu :

- de la supériorité démontrée à 2 mois de LUCENTIS versus des injections simulées, sur la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée par rapport à la valeur à l'inclusion ;
- avec une quantité d'effet supplémentaire modérée et cliniquement pertinente car supérieure à 5 lettres (différence de 9,9 lettres),
- de données limitées et comparatives uniquement pendant 2 mois,
- de l'absence de donnée robuste au-delà de 2 mois et à moyen et long terme,
- et en l'absence d'alternative médicamenteuse et de données sur les autres technologies de santé utilisées dans cette indication,

il est attendu un impact de LUCENTIS sur la morbidité oculaire à 2 mois de traitement.

L'impact démontré sur la qualité de vie est faible à 2 mois et n'est pas démontré à court, moyen et long terme.

En conséquence, LUCENTIS n'apporte une réponse que partielle au besoin médical non couvert identifié.

09.5 Programme d'études

Trois études évaluant le ranibizumab dans d'autres indications sont en cours :

- une étude de phase IV (étude SALT) ayant pour objectif d'évaluer et comparer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab (*Pro Re Nata*) versus aflibercept (bimestriel) sur la stabilité de l'épaisseur centrale dans la DMLA exsudative ;
- une étude observationnelle française (étude ORACLE) ayant pour objectif d'analyser le délai de survenue des rechutes chez des patients récemment diagnostiqués avec une DMLA exsudative et traités par ranibizumab ;
- une étude observationnelle française (étude ETOILE) ayant pour objectif de décrire les variations d'acuité visuelle après 24 mois de traitement par ranibizumab chez des patients naïfs de traitement ayant une baisse d'acuité visuelle due à une OMD.

Dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique, une étude dans la rétinopathie du prématuré est en cours (étude RAINBOW). Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert ayant pour objectif de comparer le traitement par ranibizumab en injection intravitréenne au traitement par ablation au laser conventionnel pour traiter la rétinopathie du prématuré.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement oculaire doit s'intégrer dans une prise en charge globale adaptée aux différentes étiologies associées à la survenue de néovascularisation choroïdienne.

Différentes approches médicales (photocoagulation laser, photothérapie dynamique) ou chirurgicales, sont néanmoins actuellement utilisées pour traiter la NVC secondaire à d'autres pathologies que la myopie forte ou la DMLA, et présentent une efficacité mal documentée dans cette indication. De plus, la vertéporfine utilisée dans la photothérapie dynamique n'a l'AMM que dans l'indication des NVC secondaires à une myopie forte ou une DMLA.

Par ailleurs, pour certaines maladies, des mesures prophylactiques telles que l'éviction des situations à risque de traumatisme facio-orbitaire et la prise en charge des facteurs de risques cardio-vasculaires sont préconisées⁶.

Compte tenu de la quantité d'effet supplémentaire modérée de LUCENTIS démontrée après 2 mois de traitement *Pro Re Nata* versus des injections simulées, sur la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée et en l'absence d'alternative médicamenteuse et de données sur les autres technologies de santé utilisées dans cette indication, LUCENTIS est un traitement de première intention dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ La survenue de néovascularisation choroïdienne (NVC) entraîne une baisse progressive et irréversible de l'acuité visuelle, en particulier centrale, qui peut aller jusqu'à la cécité de façon plus ou moins rapide selon les causes de NVC.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la pathologie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ayant l'AMM dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte. Différentes approches, médicales (photocoagulation laser, photothérapie dynamique) ou chirurgicales, sont utilisées pour traiter la NVC secondaire à d'autres pathologies que la myopie forte ou que la DMLA, mais ont une efficacité mal documentée dans cette indication.
- ▶ LUCENTIS est un traitement de première intention du traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la pathologie, qui engage le pronostic oculaire,
 - sa prévalence/son incidence difficile à estimer,
 - du besoin médical non couvert,
 - la réponse partielle apportée par LUCENTIS au besoin identifié (amélioration de l'acuité visuelle démontrée à 2 mois comparativement à des injections simulées, avec une quantité d'effet modérée),
 - l'impact faible démontré sur la qualité de vie à 2 mois et non évalué à court, moyen et long terme,
 - l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- LUCENTIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS est important dans l'extension d'indication « traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA ».

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de LUCENTIS par rapport à des injections simulées sur la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée à 2 mois,
- la quantité d'effet supplémentaire modérée et cliniquement pertinente,
- l'absence de donnée robuste de morbidité oculaire au-delà de 2 mois et à moyen et long terme,
- l'existence d'un besoin médical non couvert,

la Commission considère que LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.

011.3 Population cible

La population cible de LUCENTIS dans cette indication correspond à la prévalence des patients adultes ayant une baisse de l'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA.

Le choix de la prévalence se justifie au regard de la durée non limitée du traitement par LUCENTIS qui peut être poursuivi en fonction de l'activité de la maladie avec ou sans période d'interruption, et en l'absence d'alternatives thérapeutiques chez les patients anciennement diagnostiqués.

Peu de données épidémiologiques sont disponibles pour estimer cette population.

Celle-ci peut néanmoins être approchée à l'aide des données d'une étude rétrospective publiée en 1996 et ayant décrit les étiologies de NVC survenues et diagnostiquées chez 363 patients âgés de moins de 50 ans sur une période de 30 mois²⁵, malgré des limites de transposabilité des données. Selon les données de cette étude, environ 62 % des patients auraient une NVC secondaire à une myopie forte et les 38 % restants auraient une NVC secondaire à une autre cause que la myopie forte.

La population cible est ainsi estimée à partir du nombre de patients atteints de NVC secondaire à une myopie forte dans la population française des patients de moins de 50 ans et en y appliquant les pourcentages de répartition des différentes étiologies issus de l'étude rétrospective.

En considérant une prévalence standardisée de 4 % de myopie forte dans la population française, le nombre de patients adultes de moins de 50 ans atteints de myopie forte est estimé au 1^{er} janvier 2018 à environ 1 million^{26,27,28}. D'après la littérature, chez environ 5 % de ces patients, la myopie forte serait compliquée d'une NVC, avec une incidence de survenue annuelle estimée à 1 %²⁹. Ainsi le nombre de patients adultes de moins de 50 ans atteints de myopie forte compliquée de NVC est estimé à 51 000 patients en France⁷. Sur la base de cette estimation, le nombre de patients adultes de moins de 50 ans atteints d'une NVC secondaire à une autre cause que la myopie forte est estimé à environ 31 000, avec une incidence de survenue annuelle estimée à 6 100 patients par an.

Il est notable qu'une bilatéralisation de l'atteinte survient selon des fréquences différentes dans certaines des maladies de l'indication. Cette bilatéralisation a été estimée selon l'étude française rétrospective à environ 14 % des cas sur une période de 30 mois²⁵. Ainsi, on estime qu'environ 4 000 des 31 000 patients éligibles au traitement auraient une atteinte bilatérale.

En faisant l'hypothèse d'un risque constant de survenue d'une bilatéralisation dans le temps, environ 800 des 6100 nouveaux patients par an seraient concernés par cette atteinte bilatérale.

D'après la littérature, les NVC compliquant les différentes maladies concernées dans cette indication surviendraient en majorité chez le sujet de moins de 50 ans⁷. Aucune donnée ne permet néanmoins de quantifier le pourcentage de patients âgés de 50 ans et plus atteints de NVC d'étiologies autres que la DMLA (cause la plus fréquente) et que la myopie forte.

Sur la base de ces éléments, la population cible de LUCENTIS est donc estimée à environ 31 000 patients dans cette indication, avec, à titre indicatif, une incidence annuelle de 6100 patients par an. Un pourcentage d'environ 14 % de ces patients auraient une atteinte bilatérale.

²⁵ Cohen SY, Laroche A, Leguen Y et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology*. 1996;103:1241-4.

²⁶ Matamoros E, Ingrand P, Pelen F, et al. Prevalence of myopia in France. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1976.

²⁷ Affortit-Demoge A, Metge-Galatoire F, Metge P. Myopie Forte. *EMC Ophtalmologie*. 2011;21-244-A-20.

²⁸ Extrapolation sur la base des données de démographie INSEE disponibles au 1^{er} janvier 2017.

²⁹ World Health Organization. The impact of myopia and high myopia. 2017. <http://www.who.int/blindness/causes/MyopiaReportforWeb.pdf> [consulté le 23/02/2018]

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA et aux posologies de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

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

La Commission recommande toutefois d'utiliser préférentiellement le conditionnement de solution injectable en seringue préremplie compte tenu du risque supplémentaire d'infection lié à la manipulation de la solution injectable.