



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 AVRIL 2020

ranibizumab
LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans l'extension d'indication au traitement de la rétinopathie du prématuré.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication(s) concernée(s)	« Lucentis est indiqué chez les prématurés dans : - Le traitement de la rétinopathie du prématuré (RDP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+), zone II (stade 3+) ou la AP-RDP (forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré). »
SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet
ISP	LUCENTIS (ranibizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de démonstration de la supériorité du ranibizumab par rapport au laser en termes de succès (absence de RDP active et d'évolution structurale défavorable dans les 2 yeux) après 24 semaines de suivi ; - des nombreuses limites méthodologiques de l'étude RAINBOW : <ul style="list-style-type: none"> • étude ouverte, • variabilité de la prise en charge des prématurés dans les divers pays ayant participé à l'étude, • utilisation de deux techniques différentes de visualisation du fond d'œil pour le diagnostic de la RDP et l'évaluation du critère de jugement principal par ophtalmoscopie indirecte, subjective et non vérifiable, ou par caméra numérique qui seule, permet une relecture des images du fond d'œil en aveugle, • calcul de l'effectif de l'étude basé sur des hypothèses portant sur un autre critère (pourcentage de récurrences) que le critère de jugement principal ; - de l'absence de données sur le pronostic visuel à long terme (5 ans), critère clinique plus pertinent, et la qualité de vie à long terme ; - de l'absence de données sur les récurrences tardives, responsables de décollements de la rétine, - des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment les dommages structurels affectant la rétine et les effets sur le développement de l'enfant (en particulier le développement neurologique et psychomoteur) lié au passage systémique du ranibizumab, facilité chez le prématuré par une plus grande perméabilité de la barrière hémato-oculaire, <p>LUCENTIS (ranibizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement de la RDP.</p>
Population cible	Sans objet
Recommandations	Sans objet

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication :

« Lucentis est indiqué chez les prématurés dans :

- Le traitement de la rétinopathie du prématuré (RDP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+), zone II (stade 3+) ou la AP-RDP (forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré). »

LUCENTIS (ranibizumab) a obtenu l'AMM dans la RDP le 03/09/2019. Le développement de LUCENTIS (ranibizumab) dans cette indication pédiatrique, très rare, a été réalisé dans le cadre d'un plan de développement pédiatrique européen (PIP).

Chez le prématuré, LUCENTIS (ranibizumab) s'administre en injection intra-vitréenne (IVT) à l'aide du kit VISISURE (distinct de la boîte de LUCENTIS) contenant :

- une seringue de haute précision à faible volume de classe Is et
- une aiguille d'injection (30-G x ½ inch) de classe IIa.

Le dispositif VISISURE ne peut être utilisé pour injection que par un ophtalmologiste qualifié et ayant suivi la session de formation.

02 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

02.1 Indications thérapeutiques

« Lucentis est indiqué chez les adultes dans :

- Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
- Le traitement de la baisse visuelle due à 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).

Nouvelle indication :

Lucentis est indiqué chez les prématurés dans :

- **Le traitement de la rétinopathie du prématuré (RDP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+), zone II (stade 3+) ou la AP-RDP (forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré). »**

02.2 Posologie

« Posologie

[...]

Chez les prématurés

La dose recommandée de Lucentis chez les prématurés est de 0,2 mg¹ administrée par injection intravitréenne. Cette dose correspond à un volume injecté de 0,02 ml. Chez les prématurés le traitement de la RDP est initié par une injection unique dans chaque œil et peut être administré bilatéralement le même jour. Au total, jusqu'à trois injections par œil peuvent être administrées au cours des six mois d'initiation du traitement s'il y a des signes d'activité de la maladie. La plupart des

¹ La dose est de 0,5 mg chez l'adulte.

patients (78 %) de l'étude clinique ont reçu une injection par œil. L'administration de plus de trois injections par œil n'a pas été étudiée. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Populations particulières

[...]

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lucentis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans pour d'autres indications que celle de la rétinopathie du prématuré n'ont pas été établies. Les données disponibles chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans ayant une baisse visuelle due à une NVC sont décrites en rubrique 5.1 mais aucune recommandation concernant la posologie ne peut être apportée. »

Mode d'administration pour le traitement des prématurés :

Pour le traitement des prématurés LUCENTIS doit être administré à l'aide du kit Visisure (distinct de la boîte de LUCENTIS) contenant :

- une seringue de haute précision à faible volume de classe Is et
- une aiguille d'injection (30-G x ½ inch) de classe IIa.

Les instructions d'utilisation sont présentes dans le kit Visisure. Pour chaque injection un nouveau kit Visisure devra être utilisé.

Le dispositif Visisure ne peut être utilisé pour injection que par un ophtalmologiste qualifié et ayant suivi la session de formation.

L'éducation des professionnels de santé permet d'assurer un bon usage du dispositif car la seringue est différente des seringues standards et requiert :

- une technique spécifique pour évacuer l'air de la seringue avant que la dose ne puisse être ajustée ;
- un déverrouillage du système de contrôle de dose intégré : avant d'introduire l'aiguille dans le site d'injection il est nécessaire de tourner lentement le piston.

L'utilisation de la seringue de haute précision à faible volume dans le traitement de la RDP par LUCENTIS est basée sur le rationnel suivant :

- Le développement de la seringue de haute précision à faible volume est une mesure qualité demandée dans le Plan d'Investigation Pédiatrique de LUCENTIS (EMA-000527-PIP04-13-M01).
- Cette seringue permet une administration précise d'un volume défini de 20 µL.
- La seringue de haute précision à faible volume fait l'objet d'un marquage CE et répond aux requis applicables aux dispositifs médicament pour être sur le marché
- Afin de minimiser les variabilités dans l'utilisation et améliorer l'homogénéité entre les injections, la seringue a un petit diamètre et contient un dispositif de contrôle de dose, ce qui assure une distance parcourue fixe et prédéfinie de la tige du piston de la seringue.
- Les volumes délivrés par cette seringue sont dans les intervalles de volumes observés avec les seringues utilisées dans les essais pédiatriques avec LUCENTIS (seringue Plastipak de 1 mL de Becton Dickinson).
- Les fonctionnalités de cette seringue et de la seringue Plastipak de 1 mL (Becton Dickinson) sont équivalentes pour l'usage concerné. Il est donc attendu que les profils de sécurité et d'efficacité des deux dispositifs médicaux soient équivalents dans la population pédiatrique concernée. »

► La maladie

La vascularisation normale de la rétine est tardive. Elle commence in utéro au 4^{ème} mois de grossesse et progresse du nerf optique vers la périphérie nasale vers la 36^{ème} semaine et vers la périphérie temporale vers la 40^{ème} semaine.

Le VEGF (*Vascular endothelial growth factor*), facteur pro-angiogénique, joue un rôle clé dans le développement vasculaire normal de la rétine. L'angiogénèse est guidée par le développement nerveux de la rétine. La différenciation neuronale nécessite de l'oxygène, générant une vague d'hypoxies physiologiques de la papille vers la périphérie rétinienne. En réponse à ces hypoxies, les astrocytes et les cellules de Müller expriment du VEGF permettant ainsi une croissance progressive et centrifuge des vaisseaux. Une fois formés, les vaisseaux entraînent un rétrocontrôle local de l'expression du VEGF.

La prématurité perturbe le développement normal des vaisseaux rétiens des nouveau-nés car la rétine incomplètement vascularisée présente une zone périphérique avasculaire.

La rétinopathie du prématuré (RDP) est une anomalie du développement de la vascularisation rétinienne chez le nouveau-né prématuré. Elle concerne les nouveau-nés prématurés de petit poids de naissance pris en charge par oxygénothérapie.

La RDP évolue généralement en 2 phases² :

- La 1^{ère} phase du développement de la RDP (de la 22^{ème} à la 30^{ème} semaine post-menstruelle environ) est liée à la prise en charge par oxygénothérapie qui occasionne une hyperoxie relative de la rétine immature. Celle-ci induit la diminution de la sécrétion du VEGF et **l'arrêt du développement progressif et centrifuge des vaisseaux**. De plus, le VEGF étant indispensable à la survie des cellules endothéliales immatures, sa diminution entraîne une **perte des vaisseaux rétiens déjà formés**.
- La 2^{ème} phase (de la 31^{ème} à la 44^{ème} semaine post-menstruelle environ) survient lorsque la rétine avasculaire devient métaboliquement active. L'hypoxie qui en résulte induit une augmentation rapide du VEGF à l'origine de la **prolifération anarchique de néovaisseaux**.

D'autres médiateurs, non régulés par l'oxygène, seraient impliqués dans le développement de la RDP, en particulier l'*Insulin Growth Factor* (IGF-1). Ce facteur de croissance provient principalement du placenta et entraîne l'activation de la sécrétion du VEGF. La diminution de sa concentration à la naissance aurait un rôle dans la première phase de développement de la RDP.

Les facteurs de risque néonataux sont principalement l'âge gestationnel inférieur à 30 semaines d'aménorrhée (SA) et le poids de naissance inférieur à 1250 g. A ceux-ci s'ajoutent l'hémorragie intraventriculaire, les pathologies respiratoires nécessitant une ventilation assistée ou une oxygénothérapie prolongée et les troubles hémodynamiques nécessitant le recours à des traitements vasoactifs^{3,4,5}.

Il existe également des facteurs de risque anténatals incluant l'anémie maternelle, le diabète gestationnel, le retard de croissance intra-utérin, la chorioamniotite, la gémellarité et la rupture prolongée des membranes⁶.

² Hellstrom, A., Smith, L.E., Dammann, O., 2013. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 382, 1445e1457

³ Beby F, Burillon C et al. Retinopathy of prematurity. Results of fundus examination performed in 94 preterm infants. *J Fr Ophthalmol* 2004;27/337-44.

⁴ Fierson WM, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189-95

⁵ Darloz BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005;115:990-6,

⁶ S. Milazzo, V. Promelle, "Rétinopathie des prématurés" chapitre 16, *Ophtalmologie pédiatrique : Rapport SFO 2017*, Elsevier Health Sciences, 2017

La classification internationale des RDP modifiée en 2005⁷, définit les RDP selon la **localisation** antéro-postérieure de l'atteinte (**zones**), leur **étendue** en quadrants horaires (voir Figure 1) et l'aspect de la jonction entre la rétine saine et la rétine avasculaire (**stades**). Elle définit également les **stades** « pré-plus » et « plus » caractérisés par une dilatation et une tortuosité vasculaire plus ou moins marquées.

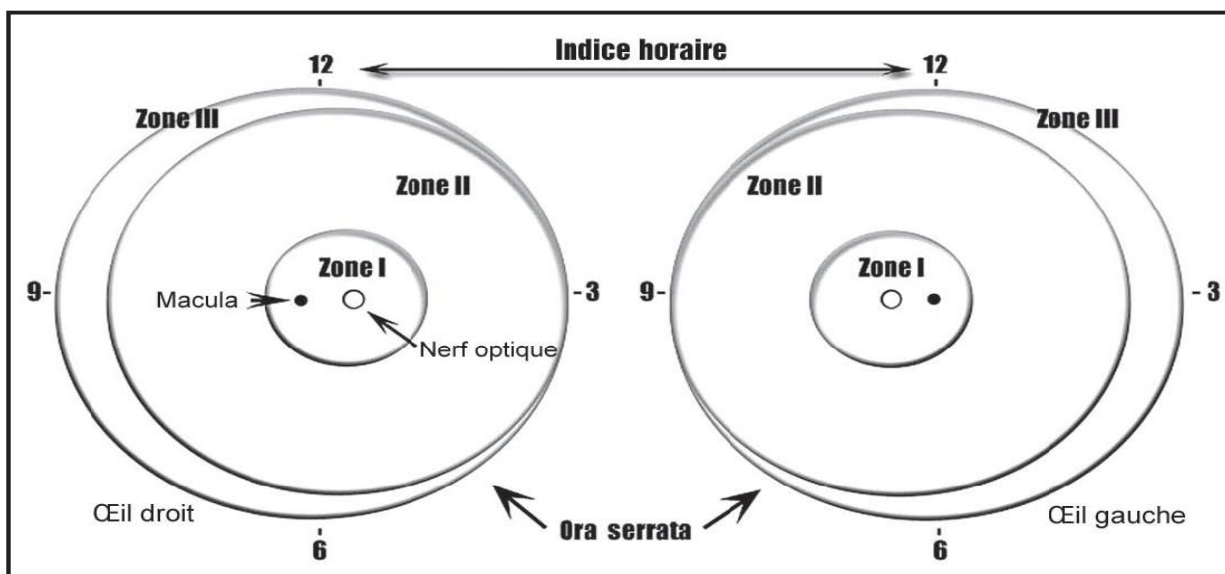


Figure 1 : Schéma de la rétine de l'œil droit et de l'œil gauche démontrant les bordures des zones et les indices horaires utilisés pour décrire le foyer et l'étendue de la RDP.

Les stades de la RDP sont définis dans le tableau 1.

La prévention repose sur la lutte contre la prématurité et sur l'utilisation raisonnée de l'oxygène dans la période post-natale.

La RDP évoluerait spontanément vers la régression dans 85 % des cas, toutes formes confondues^{8,9}. Cependant, certains désordres de la néovascularisation nécessitent d'être traités (voir ci-dessous). Il convient de les prendre en charge avant qu'ils n'entraînent des complications. En effet, en l'absence de traitement, les formes actives peuvent progresser vers des formes cicatricielles sévères et/des décollements de rétine responsables de cécité.

Par ailleurs, certaines atteintes ophtalmologiques, telles que des réductions de la sensibilité aux contrastes, des altérations du champ visuel ou de la vision des couleurs, des strabismes et des troubles de la réfraction dont des myopies et anisométries, sont plus fréquemment rencontrées chez les enfants ayant présenté une RDP.

Le suivi régulier des nouveau-nés à risque permet d'identifier les RDP nécessitant une prise en charge.

Doivent être traités les prématurés ayant une RDP de type 1⁴ :

- En zone 1, quel que soit le stade s'il existe une forme « plus »
- En zone 1 au stade 3 sans forme « plus »
- En zone 2 aux stades 2 et 3 s'il existe une forme « plus ».

Les rétinopathies du prématuré agressives postérieures (AP-ROP¹⁰) constituent des formes sévères à identifier et traiter en urgence afin d'éviter leur progression jusqu'au stade 5 (stade de décollement total de la rétine).

⁷ The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123:991-999

⁸ Barjol A, Lux AL, Soude S, et al. 2015. Recommandations françaises pour le dépistage de la rétinopathie des prématurés.

⁹ Ju RH, Zhang JQ, Ke XY, Lu XH, Liang LF, Wang WJ. Spontaneous regression of retinopathy of prematurity: incidence and predictive factors. Int J Ophthalmol. 2013;6:475-480. Published 2013 Aug 18. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.04.13

¹⁰ "Aggressive Posterior Retinopathy Of Prematurity"

Les RDP de type 2 correspondent à des changements importants mais qui n'ont pas besoin d'être traités, Ils doivent faire l'objet d'une surveillance plus attentive.

Tableau 1 : Description des stades de la rétinopathie du prématuré

Description et stades de la rétinopathie du prématuré	
Stade 1	Ligne de démarcation signalant la limite entre la rétine avascularisée et la rétine vascularisée
Stade 2	Bourrelet se formant dans la région de la ligne de démarcation
Stade 3	Prolifération fibrovasculaire ou néovascularisation extra-rétinienne s'étendant jusqu'au vitré
Stade 4	Décollement partiel de la rétine
Stade 5	Décollement total de la rétine
Maladie plus	Majoration de la dilatation et de la tortuosité des vaisseaux rétinien postérieurs sur au moins deux quadrants de la rétine
Maladie pré-plus	Majoration de la dilatation et de la tortuosité vasculaires, mais insuffisante pour poser un diagnostic de maladie plus
RDP de type 1	Zone I – RDP, quel que soit le stade, avec maladie plus et RDP de stade 3 sans maladie plus Zone II – RDP de stade 2 ou 3 avec maladie plus
RDP de type 2	Zone I – RDP de stade 1 ou 2 sans maladie plus Zone II – RDP de stade 3 sans maladie plus

► Epidémiologie

En France, l'étude EPIPAGE-1⁶ a étudié le devenir des nouveau-nés prématurés avant 33 semaines d'aménorrhée (SA) ou de poids de naissance inférieur à 1 500 g en 1997. Sur les 2 099 prématurés ayant bénéficié d'un examen ophtalmoscopique, 242 avaient une RDP, soit une incidence de 11,5 %. Parmi ces 11,5 %, 9 % étaient de stade 1 ou 2 et 2 % étaient des formes sévères dont seulement trois étaient de stade 4 ; aucun stade 5 n'a été rapporté.

► Prise en charge

Malgré l'absence de recommandations internationales, la prise en charge de référence de la RDP est la photocoagulation par laser.

Cette technique a pour objectif de stopper la prolifération des néo-vaisseaux afin d'éviter les complications visuelles. Elle consiste à détruire de manière irréversible des cellules rétinien produisant du VEGF dans la rétine périphérique avasculaire.

Elle expose à des complications à court terme, comme des brûlures de l'iris ou de la cornée, des hémorragies du segment antérieur et une élévation de la pression intraoculaire, ainsi qu'à des complications à long terme, dont la réduction du champ visuel périphérique, la myopie et le strabisme¹¹.

Cette intervention doit être pratiquée par un ophtalmologue pédiatre et nécessite un équipement adapté ainsi qu'un anesthésiste spécialisé dans la prise en charge de patients prématurés. L'anesthésie peut durer plusieurs heures, et augmente ainsi le risque d'arrêt cardio-respiratoire chez des patients particulièrement fragiles¹².

L'amélioration des connaissances du rôle du VEGF dans la physiopathologie de la RDP a conduit à l'utilisation des traitements anti-VEGF. Ceux-ci présentent l'avantage de ne pas détruire la rétine périphérique. De plus, l'IVT nécessite une anesthésie générale peu profonde d'une trentaine de minutes voire une simple anesthésie locale^{11,13}. Toutefois, leur place dans la stratégie thérapeutique

¹¹ Tailoi Chan-Ling a, *, 1, Glen A. Gole b, 1, Graham E. Quinn et al. 2017. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. *Progress in Retinal and Eye Research* 62 (2018) 77e119.

¹² Mercier C, Laffon M. Risques et bénéfices de l'anesthésie chez l'enfant. In : Conférence d'actualisation du 43e Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Elsevier Ed.,2001, PP.225.44.

¹³ Klufas, M.A., Chan, R.V., 2015. Intravitreal anti-vegf therapy as a treatment for retinopathy of prematurity: what we know after 7 years. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 52, 77e84.

est controversée en en raison du manque d'études de haut niveau de preuve [très peu d'essais randomisés bien conduits (tous anti-VEGF confondus), essais en ouvert, effectifs souvent faibles, absence de standardisation des protocoles de traitement, de suivi et d'évaluation limitant les possibilités de méta-analyse ; variations importantes des populations étudiées (et du niveau des soins néonataux)]. Il y a également peu de données d'efficacité sur le pronostic visuel et la tolérance à long terme en comparaison du laser. La Société Française d'Ophtalmologie a recommandé en 2015⁸ de réserver leur utilisation au cas par cas, aux formes postérieures agressives (AP-RDP), certains stades plus et certains stades 3 en zone I quand la zone avasculaire est grande, afin de différer le laser qui, effectué précocement, exposerait à une réduction importante du champ visuel. En France, le bevacizumab (AVASTIN) est déjà utilisé par certains ophtalmologues dans le traitement de la RDP, toutefois, cette spécialité n'a pas d'AMM dans cette indication, sa formulation n'est pas adaptée à une injection intravitréenne et la dose optimale chez le prématuré n'a pas été établie.

► **Besoin médical**

Le besoin médical est partiellement couvert par la photocoagulation au laser. Il persiste donc un besoin médical à disposer de thérapeutiques efficaces et bien tolérés ayant une indication validée dans le traitement de la rétinopathie du prématuré.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

AVASTIN (bevacizumab), bien qu'actuellement utilisé en pratique, ne peut être considéré comme comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où cette spécialité n'a pas d'AMM dans le traitement de la RDP, sa formulation n'est pas adaptée à une utilisation en ophtalmologie et aucune validation de dose adaptée au prématuré n'a été faite.

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent de LUCENTIS (ranibizumab) dans cette indication.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

La photocoagulation au laser est actuellement le traitement de référence.

► **Conclusion**

Le seul comparateur cliniquement pertinent de LUCENTIS dans le traitement de la rétinopathie du prématuré est la photocoagulation au laser.

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	N.A
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	En cours	N.A
Belgique	En cours	N.A
Espagne	En cours	N.A
Italie	En cours	N.A
Etats-Unis	Oui	AMM

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de LUCENTIS dans son extension d'indication repose sur :

- une étude clinique de phase III (étude RAINBOW) de supériorité, randomisée, ouverte, multicentrique ayant comparé le ranibizumab aux doses de 0,2 mg et de 0,1 mg en injections intravitréennes (IVT) à la photocoagulation au laser chez des prématurés atteints de rétinopathie du prématuré,
- la première analyse intermédiaire de l'extension de l'étude RAINBOW : cette phase d'extension a pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance à long terme (5 ans de l'enfant) du ranibizumab en injection intravitréenne à celles du traitement par laser chez des patients atteints d'une RDP ayant été au terme de l'étude principale. La première analyse intermédiaire demandée dans le cadre du Plan d'investigation pédiatrique (PIP) s'est intéressée spécifiquement à la survenue d'anomalies structurales 9 mois après le début du traitement et pouvait être réalisée si des données étaient disponibles à cette date pour au moins la moitié des patients inclus dans l'étude principale.

06.1 Efficacité

6.1.1 Etude RAINBOW

	Etude RAINBOW Versus laser
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : CRFB002H2301
Principaux objectifs de l'étude	<p>Objectif principal : Evaluer la supériorité de l'efficacité de ranibizumab 0,2 mg en injection intravitréenne (IVT) par rapport à un traitement par laser, chez des patients atteints de RDP.</p> <p>Objectifs secondaires clés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la supériorité de l'efficacité de ranibizumab 0,1 mg en IVT par rapport au laser, dans le traitement de la RDP. - Evaluer la supériorité de l'efficacité de ranibizumab 0,2 mg en IVT par rapport au ranibizumab 0,1 mg en IVT, dans le traitement de la RDP.
Type d'étude	<p>Etude de supériorité, randomisée (1 :1 :1), ouverte, multicentrique (87 centres), en groupes parallèles.</p> <p>Stratification en fonction de la zone affectée par la RDP (dans l'œil le plus atteint)</p> <p>Stratification en fonction des deux groupes de régions reflétant des niveaux de mortalités différents :</p> <p>Région 1 : Estonie, Japon, Autriche, Belgique, République-Tchèque, Danemark, France, Allemagne, Grèce, Italie, Croatie, Lituanie, Pologne, Royaume-Uni, Hongrie, Slovaquie, Etats-Unis et Taiwan.</p> <p>Région 2 : Malaisie, Russie, Roumanie, Mexique, Arabie Saoudite, Turquie, Egypte et Inde.</p>

Cadre et lieu de l'étude	Les sites participant à l'étude se trouvaient en Autriche (2 centres), Belgique (2 centres), Croatie (2 centres), République-Tchèque (3 centres), Danemark (1 centre), Egypte (1 centre), Estonie (1 centre), France (2 centres), Allemagne (2 centres), Grèce (3 centres), Hongrie (2 centres), Inde (6 centres), Italie (4 centres), Japon (17 centres), Lituanie (1 centre), Malaisie (2 centres), Mexique (1 centre), Pologne (2 centres), Roumanie (3 centres), Russie (5 centres), Arabie Saoudite (1 centre), Slovaquie (1 centre), Taïwan (2 centres), Turquie (6 centres), Royaume-Uni (3 centres) et Etats-Unis (12 centres)
Date et durée de l'étude	Date du premier patient inclus : 30/12/2015 Date de la dernière visite du dernier patient : 14/12/2017
Principaux critères d'inclusion	Enfants prématurés ayant un poids de naissance inférieur à 1500 g et une RDP bilatérale répondant à l'un des critères suivants dans chaque œil : <ul style="list-style-type: none"> - Zone I, stade 1+,2+,3, 3+ ou, - Zone II, stade 3+ ou, - Forme agressive postérieure (AP-RDP).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédent d'hypersensibilité (chez l'enfant ou la mère) à l'un des traitements de l'étude ▪ Antécédent de traitement de la RDP (laser, cryothérapie ou vitrectomie...), ▪ Antécédent d'exposition intravitréenne ou systémique à un anti-VEGF (chez l'enfant ou la mère), ▪ Antécédent de traitement dans le cadre d'une autre étude, dans les 30 jours ou l'équivalent de 5 demi-vies de l'autre traitement expérimental, ▪ Autre anomalie oculaire jugée par l'investigateur comme ayant un impact cliniquement significatif sur les analyses de l'étude, ▪ Infection oculaire dans les 5 jours précédant la première administration du traitement expérimental, ▪ Antécédent d'hydrocéphalie ayant nécessité un traitement, ▪ Antécédent de toute affection neurologique pouvant impacter la fonction visuelle, ▪ Toute affection médicale ou comorbidité cliniquement significative ou circonstance personnelle jugées par l'investigateur comme pouvant avoir un impact cliniquement significatif sur la participation à l'étude conduite de l'étude ou l'analyse de l'efficacité.
Schéma de l'étude	<p><u>Mise sous traitement</u> Les patients recevaient le traitement attribué par la randomisation à J1.</p> <p><u>Retraitement</u> Dans les groupes ranibizumab, un retraitement par ranibizumab était réalisé en cas d'aggravation de la RDP après plus de 28 jours suivant le traitement initial. Jusqu'à 2 retraitements par œil étaient autorisés pour traiter la récurrence de la RDP. La dose administrée était la même que celle pour laquelle les patients avaient été randomisés. Dans le groupe laser, l'investigateur décidait à J2, J4 et J8 si un traitement par laser supplémentaire était nécessaire pour chacun des yeux. Le traitement laser supplémentaire devait être réalisé dans les 3 jours suivant la décision de retraitement. Si l'investigateur décidait à J8 qu'il n'était pas nécessaire de réaliser un traitement supplémentaire par laser, aucun traitement ultérieur par laser n'était autorisé pour le patient.</p> <p><u>Changement de traitement</u> Le traitement à l'étude initialement administré pouvait être changé en cas de réponse non satisfaisante. Un patient randomisé pour le ranibizumab pouvait recevoir dans l'un des yeux un traitement laser et un patient randomisé dans le groupe laser pouvait recevoir du ranibizumab 0,2 mg.</p> <p>Les critères de jugement ont été évalués après 24 semaines.</p>
Traitements étudiés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ranibizumab 0,2 mg en IVT ▪ Ranibizumab 0,1 mg en IVT (posologie non validée par l'AMM) ▪ Laser
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de succès à 24 semaines : comparaison ranibizumab versus laser Le succès était défini par l'absence de RDP active et d'évolution structurelle défavorable dans les 2 yeux, 24 semaines après le début du traitement (évaluation faite par l'investigateur). Ce résultat était atteint lorsque les patients ne répondaient à aucun des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ décès à la 24^{ème} semaine ou avant, ▪ nécessité de recourir à un traitement de la RDP différent de celui initialement administré à la 24^{ème} semaine ou avant, ▪ RDP active à la 24^{ème} semaine, définie par une dilatation veineuse caractéristique d'un stade « plus » dans au moins 2 quadrants et/ou des vaisseaux extra-rétiniens progressant dans le vitré et jugés comme étant un signe d'activité de la RDP (quelques tortuosités étaient tolérées), ▪ apparition d'anomalies structurelles définies par la présence d'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - une membrane rétrocrystallinienne empêchant la vue du pôle postérieur, - une traction temporale importante des vaisseaux entraînant des anomalies structurelles/ectopie maculaire,

	<ul style="list-style-type: none"> - des plis rétinien postérieurs impliquant la macula, - un décollement rétinien impliquant la macula. <p>Un patient était considéré en « succès » pour le critère d'efficacité s'il présentait un « succès » à l'ensemble des critères. Un patient était considéré comme en « échec » pour le critère d'efficacité s'il présentait un « échec » à l'un des critères.</p> <p>L'examen du fond de l'œil était réalisé soit à l'aide d'une caméra numérique (RetCam), soit par ophtalmoscopie indirecte si l'investigateur ne disposait pas d'une caméra numérique ou si son utilisation sans sédation posait des difficultés chez les enfants de 3 mois.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés (suite hiérarchique comprenant le critère de jugement principal) :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de succès : comparaison ranibizumab 0,2 mg versus laser 2. pourcentage de succès : comparaison ranibizumab 0,1 mg versus laser 3. pourcentage de succès : comparaison ranibizumab 0,2 mg versus ranibizumab 0,1 mg <p><u>Autres critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le critère déterminant l'échec : décès, nécessité de recours à un traitement différent, RDP active, apparition d'anomalie structurelle ▪ Le temps entre l'instauration du traitement et le recours à un traitement différent de la RDP ou précédant le développement d'une évolution structurelle défavorable ou du décès, ▪ Le nombre d'administrations de ranibizumab nécessaires dans chaque œil ▪ Le taux de récurrence de la RDP ayant nécessité un retraitement entre l'inclusion et la 24^{ème} semaine.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le nombre de patients nécessaire a été calculé de façon à comparer la proportion de survenue de succès selon la zone de la RDP (zone I ou II) et sous les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La proportion de patients obtenant l'événement principal était similaire à la récurrence de RDP observée à 54 semaines d'âge postmenstruel dans l'étude BEAT-ROP¹⁴ : <ul style="list-style-type: none"> o Zone I <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laser – 42,4 % ▪ Ranibizumab 0,2 mg – 6,5 % o Zone II <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laser – 12,5 % ▪ Ranibizumab 0,2 mg – 5,1 % - Les données de 48 patients étaient évaluables (non manquantes lors de l'analyse principale) dans chaque groupe de traitement (au total, 144 patients évaluables) - La probabilité d'avoir une RDP de type I ou de type II était respectivement de 45 % et 55 % pour chaque patient - L'effet du ranibizumab 0,1 mg était la moitié de celui du ranibizumab 0,2 mg <p>Il a été estimé que le schéma de l'analyse séquentielle en 3 étapes (voir « méthode d'analyse ci-dessous) mette en évidence la supériorité de ranibizumab 0,2 mg par rapport au laser dans le traitement de la RDP avec une puissance supérieure à 80 %. Ainsi, il était prévu de randomiser 60 patients par groupe de traitement (pour anticiper un taux de perdus de vue de 20 %).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Analyse du critère de jugement principal et des 2 critères de jugement secondaires clés :</p> <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <p>Les analyses des critères de jugement d'efficacité étaient réalisées sur la population en intention de traiter (FAS = « full analysis set ») définie par l'ensemble des patients randomisés dans un groupe de traitement.</p> <p><u>Méthode d'analyse statistique du critère principal et des 2 critères de jugement secondaires clés :</u></p> <p>L'analyse du critère de jugement principal (ranibizumab 0,2 mg vs laser) et celle des 2 critères de jugement secondaires clés (ranibizumab 0,1 mg vs laser et ranibizumab 0,2 mg vs 0,1 mg) a été réalisée en utilisant une méthode séquentielle hiérarchisée en 3 étapes de manière à maintenir un risque d'erreur de type I de 0,025 en situation unilatérale pour les 3 analyses. Si la supériorité du ranibizumab 0,2 mg par rapport au laser était démontrée sur le critère de jugement principal alors la significativité était testée sur le premier critère de jugement secondaire clé (ranibizumab 0,1 mg vs laser). Puis, en cas de supériorité, la significativité était testée sur le deuxième critère de jugement secondaire clé (ranibizumab 0,2 mg vs 0,1 mg). Si la comparaison d'efficacité n'était pas statistiquement significative lors d'une étape, les comparaisons d'efficacité suivantes étaient menées de manière descriptive.</p> <p>Les comparaisons étaient réalisées selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par zone de la RDP. Les odds ratios de Mantel-Haenszel ajustés aux valeurs de p unilatérales</p>

¹⁴ Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2011;364:603-615.

et leur intervalle de confiance bilatéral à 95 % ont été présentés. Une analyse de sensibilité était réalisée en répétant l'analyse d'efficacité principale selon une stratification par zone de RDP.

A chaque étape, si la supériorité était obtenue, les odds ratios de Mantel-Haenszel ajustés aux valeurs de p unilatérales et leur intervalle de confiance à 95 % étaient présentés à l'étape suivante. La valeur de p ajustée en unilatéral était calculée comme suit pour l'objectif principal. La même approche était réalisée pour les objectifs secondaires clés :

- 0,5*(valeur de p bilatérale) si l'odds-ratio de Mantel-Haenszel de ranibizumab 0,2 mg vs laser était en faveur du ranibizumab 0,2 mg,
- 1-0,5*(valeur de p bilatérale) si l'odds-ratio de Mantel-Haenszel de ranibizumab 0,2 mg vs laser était en faveur du laser.

Prise en compte des données d'efficacité manquantes et analyse de sensibilité

Les valeurs manquantes du critère de jugement principal à 24 semaines étaient imputées par œil selon une méthode en 2 étapes :

- Dans un premier temps, les valeurs manquantes concernant chacune des composantes du critère de jugement principal (survenue d'une RDP active ou d'anomalies structurelles à la 24^{ème} semaine), étaient imputées de la manière suivante (règle d'imputation 1) :
 - Si la dernière valeur non-manquante était « succès », alors la valeur manquante à la 24^{ème} semaine restait « manquante »
 - Si la dernière valeur non-manquante était « échec », alors la valeur manquante à la 24^{ème} semaine était définie comme étant un « échec ».
- Dans un second temps, la valeur imputée au critère de jugement principal était déduite des valeurs imputées à ses composantes individuelles. La valeur imputée à celui-ci était définie comme :
 - « Echec » si la valeur d'une des composantes était « échec » ;
 - « Succès » si la valeur d'une des composantes étaient « succès » ;
 - « Manquante » si la valeur d'une des composantes était manquante et qu'aucune n'était « échec ».

Afin d'exploiter le maximum de données disponibles, une analyse de sensibilité pré-spécifiée utilisant une autre règle d'imputation a aussi été réalisée (règle d'imputation 2) : si les données à 24 semaines étaient manquantes mais disponibles à 20 semaines, les données à 20 semaines étaient imputées à la semaine 24.

Résultats :

► Effectifs

Un total de 225 patients (dont 3 français) a été inclus dans l'étude parmi 87 centres de 26 pays (population ITT). Les patients étaient répartis dans 3 groupes de la façon suivante :

- 74 dans le groupe ranibizumab 0,2 mg,
- 77 dans le groupe ranibizumab 0,1 mg,
- 74 dans le groupe laser.

Parmi ces patients, 7 ont arrêté l'étude lors de la phase de traitement : 1 patient (1,4 %) du groupe ranibizumab 0,2 mg, 1 patient (1,3 %) du groupe ranibizumab 0,1 mg et 5 patients (6,8 %) du groupe laser). Dans les groupes ranibizumab, les 2 patients ont arrêté le traitement sur décision du médecin. Dans le groupe laser, les raisons principales d'arrêt du traitement étaient la décision du tuteur (2 patients, 2,7 %), les événements indésirables (1 patient, 1,4 %), la décision du médecin (1 patient, 1,4 %) et la perte de vue du patient (1 patient, 1,4 %).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, les caractéristiques socio-démographiques des patients étaient similaires dans les 3 groupes de traitement (Tableau 4).

Tableau 2 : Principales caractéristiques sociodémographiques des patients à l'inclusion (population ITT)

Caractéristiques	Ranibizumab 0,2 mg N = 74	Ranibizumab 0,1 mg N = 77	Laser N = 74	Total N = 225
Sexe - n (%)				
Masculin	33 (44,6)	37 (48,1)	37 (50,0)	107 (47,6)
Féminin	41 (55,4)	40 (51,9)	37 (50,0)	118 (52,4)
Age gestationnel à la naissance (semaines)				
Moyenne	25,8	26,5	26,2	26,1
Ecart-type	2,25	2,57	2,59	2,48
Age gestationnel par catégorie – n (%)				
≤ 24 semaines	32 (43,2)	22 (28,6)	29 (39,2)	83 (36,9)
> 24 - < 27 semaines	18 (24,3)	21 (27,3)	17 (23,0)	56 (24,9)
≥ 27 semaines	24 (32,4)	34 (44,2)	28 (37,8)	86 (38,2)
Age chronologique à l'inclusion (semaines)				
Moyenne	11,4	10,93	10,57	10,88
Ecart-type	3,955	4,062	4,483	4,160
Age post-menstruel à la naissance (semaines)				
Moyenne	36,92	37,44	36,74	37,04
Ecart-type	3,325	3,417	3,905	3,554
Poids à la naissance (g)				
n	70	73	66	209
Moyenne	790,6	885,6	830,6	836,4
Ecart-type	244,32	298,61	283,55	278,13
Région géographique				
Région 1	45 (60,8)	45 (58,4)	44 (59,5)	134 (59,6)
Région 2	29 (39,2)	32 (41,6)	30 (40,5)	91 (40,4)
Zone de la RDP (n, %)				
Zone 1	28 (37,8)	30 (39,0)	28 (37,8)	86 (38,2)
Zone 2	46 (62,2)	46 (59,7)	46 (62,2)	138 (61,3)
Donnée manquante	0	1 (1,3)	0	1 5 (0,4)
RDP de forme agressive postérieure (AP-RDP) (n, %)				
AP-RDP	10 (13,5)	10 (13,0)	10 (13,5)	30 (13,3)
Non AP-RDP	64 (86,5)	66 (85,7)	64 (86,5)	194 (86,2)
Donnée manquante	0	1 (1,3)	0	1 (0,4)
Type de RDP (n, %)				
Zone I AP-ROP	10 (13,5)	10 (13,0)	9 (12,2)	29 (12,9)
Zone II AP-ROP	0	0	1 (1,4)	1 (0,4)
Zone I/Stade 3+	12 (16,2)	14 (18,2)	11 (14,9)	37 (16,4)
Zone I/Stade 3	3 (4,1)	4 (5,2)	1 (1,4)	8 (3,6)
Zone I/Stade 2+	3 (4,1)	1 (1,3)	5 (6,8)	9 (4,0)
Zone I/Stade 1+	0	1 (1,3)	2 (2,7)	3 (1,3)
Zone II/Stade 3+	46 (62,2)	45 (58,4)	44 (59,5)	135 (60,0)
Zone II/Stade 2+	0	0	1 (1,4)	1 (0,4)
Zone II/Stade 3	0	1 (1,3)	0	1 (0,4)
Donnée manquante	0	1 (1,3)	0	1 (0,4)
Score APGAR à 1 min				
n	62	61	61	184
Moyenne	4,3	5,2	4,2	4,6
Ecart-type	2,32	2,28	2,05	2,26
Score APGAR à 5 min				
n	62	60	61	183
Moyenne	6,5	6,9	6,3	6,5
Ecart-type	1,96	2,18	2,02	2,06

► Critères de jugement principal

A la semaine 24, le pourcentage de succès a été de 80,0 % (n = 56/70) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 66,2 % (n = 45/68) dans le groupe laser (OR = 2,19 ; IC_{95%} = [0,9932 ; 4,8235], p unilatéral = 0,0254). La valeur p unilatérale obtenue étant supérieure à la valeur seuil de 0,025, il ne peut être conclu à une différence statistiquement significative entre les groupes.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Dans la mesure où il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative, il ne peut être procédé à l'analyse des critères de jugement secondaires inclus dans la hiérarchie d'analyse.

► Résultats de l'analyse du critère principal avec la règle d'imputation 2

A la semaine 24, les résultats de 3 patients ont fait l'objet d'une imputation des données manquantes : ceux de 2 patients du groupe ranibizumab 0,2 mg (un passant de « manquant » à « succès » et l'autre restant « échec » étant donné le décès du patient) et ceux d'un patient du groupe laser (restant « échec » étant donné le changement de traitement). Le pourcentage de succès au traitement était alors supérieur dans le groupe ranibizumab 0,2 mg comparé au groupe laser (OR = 2,22 ; IC_{95%} = [1,0088 ; 4,8890], p = 0,0230).

► Autres analyses de sensibilité

D'autres analyses de sensibilité ont été réalisées avec les données manquantes non imputées, les données manquantes considérées comme « succès », les données manquantes considérées comme « échec » ou utilisant un modèle de régression logistique.

Les résultats de ces analyses sont cohérents avec ceux de l'analyse principale, ne permettant de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre le ranibizumab et le laser.

► Autres critères de jugement secondaires

Ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire dans la mesure où ces critères ne sont pas inclus dans l'analyse hiérarchique et où il n'a pas été démontré de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal.

✓ Composantes du critère de jugement principal (indicateurs d'échec au traitement)

Les composantes individuelles du critère de jugement principal observées dans les 24 semaines suivant le premier traitement de l'étude, sont des indicateurs d'« échec » au traitement.

- Le pourcentage de décès a été de 5,4 % (n = 4) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 5,4 % (n = 4) dans le groupe laser.
- Le pourcentage de patients ayant nécessité une prise en charge différente de celle attribuée à l'inclusion, a été de 14,9 % (n = 11) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et 16,9 % (n = 13) et de 24,3 % (n = 18) dans le groupe laser.
- La présence d'une RDP active (définie par la présence d'une dilatation veineuse caractéristique d'un stade « plus » dans au moins 2 quadrants et/ou des vaisseaux extra-rétiniens progressant dans le vitré et jugés comme étant un signe d'activité de la RDP) a uniquement été rapportée chez 3 patients du groupe ranibizumab 0,1 mg (4,3 %).
- L'apparition d'anomalies structurelles à la 24^{ème} semaine ou avant a été observée chez 1 patient (1,4 %) du groupe ranibizumab 0,2 mg et 7 patients (10,1 %) dans le groupe laser.

✓ Temps de décès ou de changement de traitement ou d'apparition d'une première anomalie structurelle dans l'un des yeux jusqu'à 24 semaines

Selon les courbes de Kaplan-Meier, la probabilité estimée de survenue d'un évènement a été de 19,6 % avec le ranibizumab 0,2 mg et de 33,4 % avec le laser.

✓ Caractéristiques des RDP actives dans l'un des yeux à la semaine 24

A la semaine 24, aucun patient n'a eu de progression de vaisseaux extra-rétiniens dans le vitré. Les RDP actives ont été observées uniquement chez 3 patients du groupe ranibizumab 0,1 mg.

✓ Anomalies structurelles dans l'un des yeux dans les 24 semaines suivant le début du traitement

Le nombre de patients ayant l'une des anomalies structurelles a été inférieur à 5 patients pour chacune des anomalies structurelles dans chaque groupe de traitement) :

- une membrane rétrocrystallinienne empêchant la vue du pôle postérieur n'a été observée chez aucun des patients,
- la proportion de patients ayant des tractions temporales importantes des vaisseaux entraînant des anomalies structurelles/ectopie maculaire a été de 1,4 % (n = 1) avec le ranibizumab 0,2 mg et de 5,8 % avec le laser (n = 4),
- des plis rétinien postérieurs impliquant la macula ont été rapportés chez un patient du groupe ranibizumab 0,2 mg (1,4 %) et 2 patients du groupe laser (2,9 %),
- un décollement rétinien impliquant la macula a été rapporté chez 3 patients du groupe ranibizumab 0,1 mg (4,0 %) et 3 patients du groupe laser (4,3 %).

✓ Récurrence de RDP nécessitant un retraitement

Une récurrence de RDP nécessitant un retraitement (soit un retraitement par ranibizumab, soit un changement pour un traitement laser dans les groupes ranibizumab, soit un changement pour un traitement par ranibizumab dans le groupe laser), a été observée chez 23 patients (31,1 %) du groupe ranibizumab 0,2 mg et chez 14 patients (18,9 %) du groupe laser.

▀ **Autres données descriptives**

✓ Concentration systémique de ranibizumab

Les concentrations sériques moyennes les plus élevées de ranibizumab ont été généralement détectées à J1, soit dans les 24 heures suivant l'injection intravitréenne.

Les concentrations moyennes obtenues à J1 de l'injection, ont été de 24,7 ng/mL (médiane 7,82 ng/mL) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 12,1 ng/mL (médiane 4,35 ng/mL) dans le groupe ranibizumab 0,1 mg.

Les concentrations moyennes obtenues à J29 ont été de 1,81 ng/mL (médiane 1,07 ng/mL) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 0,732 ng/mL (médiane 0,566 ng/mL) dans le groupe ranibizumab 0,1 mg.

✓ Concentration de VEGF systémique

Les concentrations de VEGF ont été comprises entre 23,6 pg/mL et 1020 pg/mL dans le groupe laser et entre la valeur limite de quantification (<1 pg/mL) et 812 pg/mL dans le groupe ranibizumab 0,1 mg. Dans le groupe ranibizumab 0,2 mg, les concentrations de VEGF ont été comprises entre 10,8 pg/mL et 153 pg/mL avec une valeur aberrante additionnelle non expliquée de 5900 pg/mL observée au 15^{ème} jour chez un patient. La possibilité que cette valeur résulte d'une thrombolyse ne peut être confirmée. Aucun problème de prélèvement ou analytique n'a été identifié.

Quel que soit le groupe de traitement, les concentrations systémiques de VEGF ont eu une tendance à diminuer entre J1 et J15, avec un retour à la valeur initiale à J29.

✓ Concentration d'anticorps anti-ranibizumab systémique

De manière exploratoire, la présence d'anticorps anti-ranibizumab chez les patients traités par ranibizumab a été évaluée, sous réserve que le volume restant d'échantillon sérique utilisé pour l'analyse pharmacocinétique était suffisant. L'immunogénicité des patients était considérée comme positive si les patients avaient au moins un échantillon positif valide et ce, quelle que soit la réalisabilité d'un test de confirmation.

Après traitement par ranibizumab 0,2 mg, des anticorps anti-ranibizumab ont été détectés chez 7,0 % (3/43), 2,4 % (1/42) et 9,7 % (3/31) des patients à respectivement 1, 15 et 29 jours. Les pourcentages correspondant dans le groupe ranibizumab 0,1 mg ont été de 4,5 % (2/44), 5,3 % (2/38) et 8,3 % (2/24) des patients.

6.1.3 Phase de suivi de l'étude RAINBOW : première analyse intermédiaire

	Extension de l'étude RAINBOW
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : CRFB002H2301E1
Objectifs de l'étude d'extension	Evaluer l'efficacité et la tolérance de ranibizumab 0,2 mg et du ranibizumab 0,1 mg par rapport au laser, jusqu'à l'âge de 5 ans des enfants inclus dans l'étude RAINBOW.
Type d'étude	Etude d'extension, multicentrique, ouverte, comparative.
Date de la première analyse intermédiaire IA1 présentée dans ce dossier	La première analyse intermédiaire de l'étude d'extension a été réalisée suite à la dernière visite du dernier patient inclus dans l'étude RAINBOW (14/12/2017). Le « cut-off » pour cette première analyse intermédiaire était le 31 décembre 2017. Les résultats clés de cette première analyse intermédiaire de l'étude d'extension sont présentés dans ce dossier.
Patients inclus	L'ensemble des patients ayant terminé l'étude RAINBOW (24 semaines) ont eu la possibilité de participer à l'extension de l'étude.
Schéma de l'étude	<p>Figure 3 : Schéma de l'extension de l'étude RAINBOW</p> <p><i>Retraitement / Changement de traitement</i> L'extension de l'étude permettait le traitement par ranibizumab jusqu'à la visite de la semaine 40. Le traitement par ranibizumab était autorisé chez les patients nécessitant un retraitement et dont le dernier traitement reçu avant l'inclusion dans l'étude d'extension était du ranibizumab ainsi que chez les patients du groupe laser nécessitant d'être traités (switch). Les patients ayant nécessité un switch durant l'extension de l'étude recevaient du ranibizumab 0,2 mg. Un maximum de 3 injections de ranibizumab dans chaque œil était autorisé durant la totalité des 2 études (étude RAINBOW et son extension). Après la visite de la 40^{ème} semaine, les patients étaient suivis sans traitement.</p>
Critère de jugement principal	Evaluer la fonction visuelle des patients en déterminant l'acuité visuelle de l'œil qui voit le mieux au cinquième anniversaire du patient.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tolérance en analysant le type, la fréquence et la sévérité des événements indésirables (EI) oculaires et non oculaires, ▪ Absence de RDP active 40 semaines et 52 semaines après la visite initiale de l'étude principale, ▪ Absence d'anomalies structurelles de l'œil au plus tard 40 semaines après la visite initiale de l'étude principale, à l'âge corrigé de 2 ans et au cinquième anniversaire du patient, ▪ Récidive de la RDP jusqu'à 40 semaines et 52 semaines après la visite initiale de l'étude principale, ▪ Nombre d'injections de ranibizumab reçues dans le cadre du traitement par les patients atteints de RDP jusqu'à 40 semaines après la visite initiale de l'étude principale
Objectifs de la première analyse intermédiaire	Pourcentage de patients sans anomalies structurelles oculaires soit une absence de tous les critères suivants dans les deux yeux au moment la visite de la 40 ^{ème} semaine ou avant (soit 40 semaines après le premier traitement dans le cadre de l'étude RAINBOW) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ une membrane rétrocrystallinienne empêchant la vue du pôle postérieur, ▪ des tractions temporales importantes des vaisseaux entraînant des anomalies structurelles/ectopie maculaire, ▪ des plis rétinien postérieurs impliquant la macula, ▪ un décollement rétinien impliquant la macula.

	<p><u>Les objectifs supplémentaires de la première analyse intermédiaire sont l'évaluation de :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ l'absence de RDP active dans les 2 yeux à la semaine 40, celle-ci étant définie par les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - dilatation des vaisseaux dans au moins 2 quadrants (quelques tortuosités persistantes sont autorisées) - extension des vaisseaux extra-rétiniens depuis la rétine vers le vitrée et jugé être un signe d'une RDP active ▪ la survenue d'une récurrence de RDP à la semaine 40 ou avant ▪ le nombre d'injections de ranibizumab ▪ la tolérance en analysant le type, la fréquence et la sévérité des événements indésirables oculaires ou non oculaires.
--	--

Résultats :

► Effectifs des patients à l'inclusion

Au moment du gel de la base de données, 144 (sur 225 patients initialement inclus dans la 1^{ère} phase de l'étude) ont été inclus dans l'étude d'extension. Parmi eux, 143 patients ont réalisé la visite de la 40^{ème} semaine et 1 patient a quitté l'étude avant la visite de la 40^{ème} semaine.

La répartition des patients dans les groupes était la suivante :

- Ranibizumab 0,2 mg : n = 50
- Ranibizumab 0,1 mg : n = 51
- Laser ± ranibizumab 0,2 mg : n = 43

► Exposition au ranibizumab

Dans le groupe ranibizumab 0,2 mg, le nombre moyen d'injections par patient et par œil au cours des 40 semaines a été de 2,3 injections.

Dans le groupe laser, 8 patients ont reçu des injections de ranibizumab 0,2 mg. Ils ont reçu en moyenne 2,4 injections par patient au cours des 40 semaines.

Quel que soit le groupe de traitement, la majorité des patients traités par ranibizumab a reçu 2 injections de ranibizumab (41/50 patients du groupe ranibizumab 0,2 mg et 5/8 patients du groupe laser).

Au cours de la phase de suivi de l'étude, un seul patient a reçu un retraitement par ranibizumab 0,1 mg (1 injection).

► Absence d'anomalie structurelle oculaire

Le pourcentage de patients n'ayant pas eu d'anomalies structurelles oculaires avant ou lors de la visite de la semaine 40 a été de 98,0 % (49/50) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 88,4 % (38/43) dans le groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg.

Des tractions temporales importantes des vaisseaux entraînant des anomalies structurelles/ectopie maculaire ont été rapportées chez 1 patient du groupe ranibizumab 0,2 mg et chez 4 patients du groupe laser.

Des plis rétiniens postérieurs ont été observés chez 1 patient du groupe ranibizumab 0,2 mg et chez 1 patient dans le groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg.

Un décollement rétinien impliquant la macula a été rapporté chez 1 patient du groupe ranibizumab 0,1 mg et chez 1 patient du groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg.

Aucun patient n'a développé de membrane rétrocrystallinienne empêchant la vue du pôle postérieur.

► Absence de RDP

Aucun patient n'avait de RDP active lors de la visite de la 40^{ème} semaine.

► Récurrence de RDP

La récurrence de la RDP, définie par la nécessité de recourir à une autre prise en charge au cours des 40 premières semaines suivant l'inclusion du patient dans l'étude, a été rapportée chez 13/50 (26,0 %) patients du groupe ranibizumab 0,2 mg et 8/43 (18,6 %) patients du groupe laser.

06.2 Qualité de vie

La qualité de vie n'a pas été évaluée dans l'étude RAINBOW.

06.3 Tolérance

6.3.1 Données issues de l'étude RAINBOW

6.3.1.1 Phase initiale de l'étude RAINBOW

► Exposition au traitement

La durée moyenne de la phase de suivi de la tolérance a été similaire dans les groupes de traitement (162,0 jours pour le ranibizumab 0,2 mg, 162,7 jours pour ranibizumab 0,1 mg et 161,7 jours pour le laser). Plus de 75 % des patients de chaque groupe ont eu une phase de suivi de la tolérance de ≥ 24 semaines (76,7 % pour ranibizumab 0,2 mg, 76,3 % pour ranibizumab 0,1 mg, 81,2% pour le laser).

✓ Posologie

Les patients des groupes ranibizumab recevaient soit 0,2 mg, soit 0,1 mg de ranibizumab à une concentration de 10 mg/mL. Aucun ajustement de dose n'était autorisé.

Un patient du groupe ranibizumab 0,1 mg a reçu une dose de 1,0 mg à l'instauration du traitement. Ce patient était inclus dans le groupe ranibizumab 0,1 mg pour toutes les analyses statistiques.

Un patient a été randomisé dans le groupe ranibizumab 0,1 mg a reçu 0,1 mg de ranibizumab à l'inclusion et 0,2 mg lors du premier retraitement.

✓ Injections de ranibizumab

Dans les groupes ranibizumab, environ $\frac{3}{4}$ des patients (78,1 % dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et 77,6 % dans le groupe ranibizumab 0,1 mg) ont reçu uniquement la dose initiale alors qu'un peu moins d'un quart des patients ont nécessité d'autres injections. Le nombre moyen d'injections par patients a été de 2,4 injections dans le groupe ranibizumab 0,2 mg. Dans le groupe laser, 13 patients ont reçu du ranibizumab avec en moyenne 2,2 injections par patient.

✓ Traitements par laser

Dans le groupe laser, la majorité des patients (82,6 %) a reçu uniquement le traitement laser initial. Un traitement supplémentaire par laser était réalisé chez 15,9 % des patients et 2 traitements supplémentaires chez 1,4 % des patients.

Dans les groupes ranibizumab, 15,1 % des patients du groupe ranibizumab 0,2 mg et 11,8 % des patients du groupe ranibizumab 0,1 mg ont changé pour un traitement par laser et ont reçu un seul traitement laser. De plus, un patient (1,3 %) du groupe ranibizumab 0,1 mg a reçu un deuxième traitement laser.

► Événements indésirables oculaires

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) oculaire a été de 3,1 % (n = 22) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 33,3 % dans le groupe laser (voir Tableau 3).

Les EI les plus fréquents avec le ranibizumab 0,2 mg ont été :

- une hémorragie conjonctivale : 8,2 (n = 6) versus 2,9 % (n = 2) dans le groupe laser
- une hémorragie rétinienne : 8,2 (n = 6) versus 10,1 % (n = 7).

Tableau 3 : Résumé des EI oculaires les plus fréquents (chez au moins 2 % des patients dans l'un des bras)

EI oculaires ($\geq 2\%$)	Ranibizumab 0,2 mg N=73 n (%)	Ranibizumab 0,1 mg N=76 n (%)	Laser N=69 n (%)	Total N=218 n (%)
Nombre de patients ayant un EI oculaire	22 (30,1)	31 (40,8)	23 (33,3)	76 (34,9)
Hémorragie conjonctivale	6 (8,2)	6 (7,9)	2 (2,9)	14 (6,4)
Hémorragie rétinienne	6 (8,2)	10 (13,2)	7 (10,1)	23 (10,6)
RDP	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (5,8)	8 (3,7)
Conjonctivite	1 (1,4)	6 (7,9)	3 (4,3)	10 (4,6)
Hyperhémie conjonctivale	0	0	2 (2,9)	2 (0,9)
Opacité cornéenne	0	0	2 (2,9)	2 (0,9)
Hémorragie oculaire	0	2 (2,6)	1 (1,4)	3 (1,4)
Hémorragie vitrénne	0	4 (5,3)	0	4 (1,8)

► Événements indésirables non oculaires

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI non oculaire a été de 84,9 % (n = 62) avec le ranibizumab 0,2 mg et de 76,8 % (n = 53) avec le laser.

Les EI les plus fréquemment observés avec le ranibizumab 0,2 mg ont été :

- une fièvre : 12,3 % versus 5,8 % avec le laser
- un érythème fessier (11,0 %) versus 5,8 %
- une rhinopharyngite 9,6 %) versus 5,8 %
- une infection des voies respiratoires hautes : 8,2 % versus 1,4 %
- une anémie : 6,8 % versus 7,2 %
- un reflux gastro-oesophagien : 6,8 % versus 7,2 %
- une pneumonie : 6,8 % versus 11,6 %.

Parmi les atteintes de l'oreille et du labyrinthe, des troubles auditifs ont été rapportés avec une fréquence cumulative supérieure dans le groupe ranibizumab 0,2 mg (5 patients (6,8 %)) comparé au laser (1 patient (1,4 %)). Dans tous les cas, ces troubles auditifs étaient temporaires ou en phase de guérison. L'investigateur n'a suspecté aucun lien entre ces cas et le traitement par ranibizumab.

► Événements indésirables liés au traitement

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI oculaire jugé lié au traitement a été de 15,1 % (n = 11) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 8,7 % (n = 6) dans le groupe laser.

L'EI jugé lié au traitement le plus fréquent dans le groupe ranibizumab 0,2 mg a été une hémorragie conjonctivale : 8,2 % (n = 6) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg versus 2,9 % (n = 2) dans le groupe laser.

Les autres EI jugés liés au traitement ont été rapportés avec une fréquence inférieure à 3 % et selon des proportions de patients comparables entre les groupes de traitement.

Des EI jugés liés au traitement ont été rapportés dans chacun des groupes chez 3 patients ayant changé de traitement (27,3 % pour le groupe ranibizumab 0,2 mg, 23,1 % dans le groupe ranibizumab 0,1 mg et 16,7 % dans le groupe laser).

Des EI jugés liés au traitement ont été rapportés 8 patients (12,9 %) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et 3 patients (5,9 %) dans le groupe laser.

Le seul événement indésirable non oculaire jugé lié au traitement a été une insuffisance respiratoire observée dans le groupe ranibizumab 0,1 mg. Cet événement était un événement indésirable sévère à l'issue fatale suspecté par l'investigateur d'être lié au traitement.

► Événements indésirables graves (EIG)

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EIG oculaire a été de 5,5 % (n = 4) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 5,8 % (n = 4) dans le groupe laser.

Aucun EIG n'a été observé chez plus de 3 patients (3 cas de RDP dans le groupe laser).

Les EIG oculaires observés dans le groupe ranibizumab 0,2 mg ont été une RDP (n = 2), une cataracte (n = 1) et un nystagmus (n = 1).

Par ailleurs, dans le groupe ranibizumab 0,1 mg, il a été rapporté un cas d'endophtalmie, un cas d'exophtalmie, un cas de troubles visuels et un cas d'infection orbitaire.

Dans le groupe laser, l'autre EIG oculaire a été une conjonctivite.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EIG non oculaire a été de 32,9 % (n = 24) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg, 31,9 % (n = 22) dans le groupe laser.

Les EIG non oculaires les plus fréquents dans le groupe ranibizumab ont été :

- une pneumonie : 5,5 % (n = 4) versus 2,9 % (n = 2) dans le groupe laser
- un œdème cérébral : 2,7 % (n = 2) versus 0 %
- une bronchiolite : 2,7 % (n = 2) versus 0 %
- une dysplasie broncho-pulmonaire : 2,7 % (n = 2) versus 2,9 % (n = 2)
- une hernie inguinale incarcérée : 2,7 % (n = 2) versus 0 %
- une hernie inguinale : 1,4 % (n = 1) versus 0 %.

Les autres EIG non oculaires dans le groupe laser ont été une apnée n = 2), des lésions cérébrales périnatales (n = 2), une insuffisance respiratoire (n = 1), un sepsis (n = 2) et un vomissement (n = 2).

► Décès

La proportion de patients décédés a été similaire entre les groupes de traitement.

Les causes principales de décès ont été des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux [2 patients (2,7 %) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg, 1 patient (1,3 %) dans le groupe ranibizumab 0,1 mg et 2 patients (2,9 %) dans le groupe laser] et des infections [2 patients (2,7 %) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg, 1 patient (1,3 %) dans le groupe ranibizumab 0,1 mg et 0 patient (0 %) dans le groupe laser].

Seule la dépression respiratoire d'un patient (1,3 %) du groupe ranibizumab 0,1 mg a été jugée liée au traitement. Les autres décès n'ont pas été jugés liés au traitement.

6.3.1.2 Phase de suivi de l'étude RAINBOW

► Événements indésirables oculaires

Après 40 semaines, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI oculaire a été 12,0 % (6/50) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et 9,3 % (4/43) dans le groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- un strabisme (2 patients du groupe ranibizumab 0,2 mg et 1 patient du groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg)
- la conjonctivite (1 patient de chaque groupe).
- La RDP (aucun patient dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et 1 patient du groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg).

► Événements indésirables non oculaires

Après 40 semaines, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI non oculaire a été de 58,0 % (29/50) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 72,1 % (31/43) dans le groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg.

Les EI non oculaires les plus souvent rapportés ont été respectivement dans les groupes ranibizumab 0,2 mg et laser ± ranibizumab 0,2 mg :

- les infections (46,0 % versus 39,5 %) parmi lesquelles la rhinopharyngite était l'infection la plus fréquente : 12,0 % (6/50) versus 11,6 % (5/43),
- les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (20,0 % versus 25,6 %) parmi lesquels la toux était le trouble le plus fréquent : 4,0 % (2/50) versus 7,0 % (3/43),
- un reflux gastro-œsophagien : 4,0 % (2/50) versus 7,0 % (3/43),
- une dysplasie broncho-pulmonaire : 2,0 % (1/50) versus 9,3 % (4/43)

La majorité des EI a été rapportée chez un seul patient ou très peu de patients.

► Événements indésirables graves (EIG)

Au cours de l'extension de l'étude RAINBOW, une RDP a été observée chez 1 patient (2,0 %) du groupe ranibizumab 0,1 mg et chez 1 patient (2,3 %) du groupe laser et un décollement de la rétine sévère ainsi qu'un nystagmus a été observé chez 1 patient du groupe ranibizumab 0,1 mg. Aucun EI sévère n'a été rapporté dans le groupe ranibizumab 0,2 mg.

La fréquence des EIG non oculaires a été similaire dans les groupes de traitement (11 patients dans chaque groupe, soit respectivement 22,0 % et 25,6 % dans les groupes ranibizumab 0,2 mg, et laser ± ranibizumab 0,2 mg).

Les EIG non oculaires les plus fréquents ont été des bronchites (1 patient dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et 3 patients dans le groupe laser) et des pneumonies (1 dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et 2 patients dans le groupe laser ± ranibizumab 0,2 mg). La majorité des autres EIG sévères non oculaires n'a été rapportée que chez 1 ou 2 patients.

6.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Dans la dernière version du Plan de Gestion des Risque européen soumis pour LUCENTIS (ranibizumab, version 18.2 du 04 Septembre 2019), les risques importants identifiés, potentiels et les informations manquantes, toutes indications confondues sont les suivants :

Risques importants identifiés	Endophtalmie Inflammation intraoculaire Décollement de la rétine et déchirure de la rétine Augmentation de la pression intraoculaire
Risques importants potentiels	Retard du développement neurologique (RDP)
Informations manquantes	Effet potentiel sur la rétinopathie diabétique de l'arrêt de l'injection périodique d'anti-VEGF (OMD) Association du ranibizumab et de VISUDYNE (PDT-vertéporfine) (MF) Effets à long terme sur la progression des néovascularisations choroïdiennes (autres que les néovascularisations liées à la DMLA) (MF) Tolérance à long termes du ranibizumab dans la RDP

RDP : rétinopathie du prématuré ; OMD : œdème maculaire diabétique ; MF : myopie forte

6.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données du dernier PSUR couvrant la période du 06/10/2015 au 05/10/2016 (PSUR 13). Selon ces données, aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.

6.3.4 Données issues du RCP

Le RCP mentionne spécifiquement pour la pédiatrie :

« Les effets indésirables oculaires rapportés chez plus d'un patient traité avec ranibizumab 0,2 mg ont été les suivants : hémorragie rétinienne et conjonctivale. Les effets indésirables non oculaires rapportés chez plus d'un patient traité par ranibizumab 0,2 mg ont été les suivants : rhinopharyngite, anémie, toux, infection des voies urinaires et réactions allergiques. Les effets indésirables établis pour les indications chez l'adulte sont considérés comme applicables chez les prématurés atteints de RDP, bien que tous n'aient pas été observés dans l'essai RAINBOW. Le profil de sécurité à long terme chez les prématurés n'a pas été établi. »

« Les mises en garde et précautions d'emploi chez les adultes s'appliquent également aux prématurés atteints de RDP. »

06.4 Résumé & discussion

► Efficacité

L'évaluation de l'efficacité du ranibizumab en injection intravitréenne dans l'extension d'indication à la rétinopathie du prématuré (RDP) repose sur une étude clinique d'efficacité de phase III, randomisée, ouverte, multicentrique (87 centres dont 1 centre français ayant recruté 3 patients), ayant comparé le ranibizumab aux doses de 0,2 mg et 0,1 mg (dose non retenue par l'AMM) à la photocoagulation au laser. Cette étude a inclus 225 enfants prématurés (dont 74 dans le groupe ranibizumab 0,2 mg, 77 dans le groupe ranibizumab 0,1 mg et 74 dans le groupe laser), d'un poids de naissance < 1500 g ayant une RDP bilatérale répondant à l'un des critères suivants dans chaque œil :

- Zone I, stade 1+,2+,3, 3+ ou,
- Zone II, stade 3+ ou,
- Forme agressive postérieure (AP-RDP).

Les patients ont été traités à J1 puis en cas d'aggravation, les patients des groupes ranibizumab pouvaient être retraités après au moins 28 jours avec un maximum de 2 injections supplémentaires sur la période de l'étude (24 semaines). Dans le groupe laser, les patients, pouvaient recevoir un 2^{ème} traitement à J2, J4 ou J8 au maximum. Dans tous les groupes, le traitement à l'étude pouvait être changé en cas de réponse insuffisante.

Pour le critère de jugement principal, le ranibizumab 0,2 mg était comparé au laser en termes de succès défini par l'absence de RDP active et d'évolution structurelle défavorable dans les 2 yeux, 24 semaines après le début du traitement.

Après 24 semaines, le pourcentage de succès a été de 80,0 % (n = 56/70) dans le groupe ranibizumab 0,2 mg et de 66,2 % (n = 45/68) dans le groupe laser (OR = 2,19 ; IC_{95%} = [0,9932 ; 4,8235], p unilatéral = 0,0254). La valeur p unilatérale obtenue étant supérieure à la valeur seuil de 0,025, il n'a pu être conclu à une différence statistiquement significative entre les groupes.

Dans la mesure où aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur le critère de jugement principal, il ne pouvait être procédé à l'analyse des autres critères de jugement hiérarchisés.

Des résultats exploratoires montrent qu'à la semaine 24, aucun patient n'a eu de progression de vaisseaux extra-rétiniens dans le vitré et les RDP actives ont été observées uniquement chez 3 patients du groupe ranibizumab 0,1 mg. Parmi les anomalies structurelles potentielles, aucun cas de membrane rétrocrystallinienne empêchant la vue du pôle postérieur n'a été observée dans aucun des groupes. Des tractions temporales importantes des vaisseaux entraînant des anomalies structurelles/ectopie maculaire ont été observées chez 1 patient du groupe ranibizumab 0,2 mg et 4 patients du groupe laser. Des plis rétiniens postérieurs impliquant la macula ont été rapportés chez un patient du groupe ranibizumab 0,2 mg et 2 patients du groupe laser. Un décollement rétinien impliquant la macula a été rapporté chez aucun patient du groupe 0,2 mg et 3 patients du groupe laser. Une récurrence de RDP nécessitant un retraitement ou un changement de traitement a été observée chez 23 patients (31,1 %) du groupe ranibizumab 0,2 mg et chez 14 patients (18,9 %) du groupe laser.

Le nombre moyen d'injections de ranibizumab a été de 2,6 par patient et par œil dans le groupe ranibizumab 0,2 mg (78,1 % n'ont eu qu'une seule injection).

Des concentrations sériques de ranibizumab ont été observées pendant 24 h après l'injection intravitréenne. Dans tous les groupes, une diminution de VEGF sérique a été observée entre J1 et J15 avec un retour à la normale à J29. Les concentrations de VEGF ont été comprises entre 10,8 pg/ml et 153 pg/ml dans le groupe ranibizumab 0,2 mg versus 23,6 pg/ml et 1020 pg/ml dans le groupe laser.

A l'issue de l'étude, 144 patients ont été inclus dans la phase de suivi de 5 ans dont les résultats intermédiaires à la semaine 40 ont été fournis. Les patients pouvaient être retraités jusqu'à ce terme par ranibizumab 0,2 mg. Dans le groupe ranibizumab 0,2 mg (n = 50) le nombre moyen d'injections par patient et par œil a été de 2,3 et aucun patient n'avait de RDP active à la semaine 40. La récurrence de la RDP, définie par la nécessité de recourir à une autre prise en charge au cours des 40 premières semaines suivant l'inclusion du patient dans l'étude, a été rapportée chez 13/50

(26,0 %) patients du groupe ranibizumab 0,2 mg et 8/43 (18,6 %) patients du groupe laser ± ranibizumab après la semaine 24.

► Tolérance

Dans cette étude, les événements indésirables oculaires les plus fréquemment observés avec le ranibizumab 0,2 mg ont été une hémorragie rétinienne et conjonctivale et les événements indésirables non oculaires rapportés chez plus d'un patient traité par ranibizumab 0,2 mg ont été les suivants une rhinopharyngite, une anémie, une toux, une infection des voies urinaires et des réactions allergiques. Toutefois, l'ensemble des effets indésirables observés chez l'adulte peuvent survenir chez le prématuré notamment les effets indésirables graves oculaires tels qu'une endophtalmie, une déchirure ou un décollement de la rétine. Des données de tolérance à plus long terme sont nécessaires, notamment pour évaluer les effets du ranibizumab sur le développement neurologique. Seul un décès a été considéré comme lié au traitement, il s'agissait d'une dépression respiratoire dans le groupe ranibizumab 0,1 mg.

► Discussion

Dans cette étude, le ranibizumab 0,2 mg a permis d'obtenir un succès du traitement (absence de RDP active et d'évolution structurelle défavorable dans les 2 yeux) après 24 semaines de suivi, chez une grande majorité de patients (80,0 %), toutefois, malgré un OR = 2,19 comparativement au laser (pourcentage de succès de 66,2 %), la significativité statistique n'a pas été atteinte.

Il convient de noter que les nombreux biais méthodologiques de cette étude ne permettent pas de tirer de conclusions fiables sur l'efficacité du ranibizumab en comparaison au laser.

En effet, le calcul de l'effectif de l'étude n'est pas optimal car il est basé sur des hypothèses de réponse au traitement en termes de récurrence et non de succès du traitement, critère de jugement principal composite défini par une absence de RDP active et d'évolution structurelle défavorable dans les 2 yeux.

Du fait de modalités de traitement très différentes, il n'était pas possible de réaliser cette étude en double aveugle et la lecture en aveugle des fonds d'œil n'était pas réalisable dans la mesure où les impacts du laser sur la rétine restent visibles.

Les possibilités de retraitement étaient différentes dans les deux groupes et en défaveur du groupe laser dans lequel aucun retraitement ne pouvait être envisagé après J8 alors que deux retraitements à 28 jours d'intervalle étaient possibles dans le groupe ranibizumab.

Par ailleurs, deux techniques différentes ont été utilisées pour l'examen du fond d'œil, soit un examen réalisé à l'aide d'une caméra numérique, méthode fiable et vérifiable, soit un examen ophtalmoscopique, plus subjectif et non vérifiable, lorsque le centre ne disposait pas de la caméra numérique. Bien qu'une partie des patients ait été diagnostiquée et évaluée avec les deux méthodes, en l'absence de données précises sur les résultats relatifs à ces deux techniques, la Commission considère qu'un biais de sélection et d'évaluation ne peut être exclu.

Il existe des incertitudes concernant la dose optimale efficace et bien tolérée chez le prématuré, dans la mesure où la dose retenue représente 40 % de la dose adulte sans corrélation avec le rapport entre le prématuré et l'adulte pour le volume de distribution oculaire (volume du vitré/taille du globe).

L'efficacité du ranibizumab a été évaluée à court terme et sur un critère de jugement non clinique (examen du fond d'œil). La Commission regrette l'absence de données sur des critères de jugement cliniques plus pertinents pour l'évaluation d'un médicament dans la RDP, tels que l'évolution de l'acuité visuelle et de la vision fonctionnelle après 5 ans de suivi, ainsi que les taux de malvoyance et de cécité à 5 ans. De plus, la RDP et le traitement lui-même pouvant affecter fortement la vision à long terme, l'évaluation de la qualité de vie chez l'enfant serait également un critère de jugement pertinent.

Le caractère multicentrique de cette étude avec l'inclusion de 87 centres couvrant 27 pays ne permettait pas d'assurer la transposabilité des résultats compte tenu de la variabilité des modalités de prise en charge des prématurés et de l'âge gestationnel de la mise sous traitement en fonction des pays et du fait que seuls 3 patients français ont été inclus dans l'étude.

Concernant la tolérance, les événements indésirables ont été généralement limités mais des événements indésirables graves oculaires ont été observés avec la dose de ranibizumab 0,1 mg (une endophtalmie, un décollement de la rétine sévère et un nystagmus). L'ensemble des événements indésirables observés chez l'adulte peuvent aussi survenir chez le prématuré.

Des récurrences tardives ont été rapportées dans la littérature avec le ranibizumab¹⁵ après 24 mois. La Commission constate que des récurrences tardives ont été aussi observées avec un autre anti-VEGF, le bévacizumab^{16,17,18,19,20} (utilisé hors AMM dans la RDP) jusqu'à 3 ans après le traitement. Par ailleurs, dans l'étude RAINBOW les patients du groupe ranibizumab 0,2 mg pouvaient recevoir jusqu'à 3 injections par patient et par œil. Il serait donc nécessaire de disposer de données à long terme permettant d'évaluer le risque de récurrences tardives, notamment en cas d'injections multiples. Les prématurés sont plus à risque d'un passage systémique du ranibizumab en raison d'une plus grande perméabilité hémato-oculaire. De fait, un passage systémique du ranibizumab a été observé pendant 24 h après l'injection ainsi qu'une diminution du VEGF sérique jusqu'à J15 avec un retour à la normale à J29 faisant craindre une activité anti-VEGF systémique prolongée, d'autant plus que les injections sont répétées. Il convient de noter que la demi-vie du ranibizumab chez le prématuré est plus longue que chez l'adulte (9 jours contre 2 heures chez l'adulte). Des données de tolérance à long terme sont donc également nécessaires pour évaluer les risques sur le développement de l'enfant, notamment au niveau neurologique.

Le ranibizumab pourrait avoir un impact positif dans la prise en charge de la RDP d'une part, en termes de tolérance et de qualité de vie, en évitant la destruction irréversible de la rétine, les complications oculaires liées au traitement par laser (myopie forte, réduction du champ visuel) et les risques de l'anesthésie générale nécessaire à ce traitement, et d'autre part, en termes d'organisation des soins du fait de modalités d'administration simples sans anesthésie générale et de la possibilité d'un traitement au lit du malade dans le cas des prématurés intransportables ou d'un traitement chez les patients ne pouvant être traités par laser en cas d'hémorragie intravitréenne. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas d'en faire la démonstration. Ces intérêts potentiels doivent être mis en balance avec les risques liés à l'injection intravitréenne et à la difficulté de la réaliser chez les prématurés, ce qui nécessite l'administration par un pédiatre ophtalmologue formé à ce type d'injection.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, des limites en termes de transposabilité des résultats aux patients français, des incertitudes sur les impacts du traitement à long terme que ce soit en termes d'efficacité, de qualité de vie ou de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de LUCENTIS (ranibizumab) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

En conséquence, dans l'état actuel des connaissances, LUCENTIS (ranibizumab) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert et l'impact potentiel sur l'organisation des soins n'est pas démontré.

06.5 Programme d'études

A l'issue de la procédure relative à l'ajout de l'indication objet de cette demande, il a été demandé au titulaire d'AMM de mettre en place une étude d'efficacité post-autorisation (PAES), l'étude CRFB002H2301E1, afin de vérifier l'impact du traitement sur l'évolution clinique ou la progression de la maladie et pour confirmer les précédentes hypothèses d'efficacité.

¹⁵ Ji MH, Moshfeghi DM, Callaway NF et al. Retinopathy of Prematurity Reactivated 28 Months after Injection of Ranibizumab. <https://doi.org/10.1016/J.ORET.2019.06.017>

¹⁶ Hu J, Blair MP, Shapiro MJ et al. Reactivation of Retinopathy of Prematurity After Bevacizumab Injection. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:1000-1006.

¹⁷ Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ et al. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity following intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology* 2016;123:1845–1855

¹⁸ Snyder LL, Garcia-Gonzalez JM, Shapiro MJ et al. Very Late Reactivation of Retinopathy of Prematurity After Monotherapy With Intravitreal Bevacizumab *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 2016;47: 280-283

¹⁹ Hajrasouliha AR, Garcia-Gonzales JM, Shapiro MJ et al. Reactivation of Retinopathy of Prematurity Three Years After Treatment With Bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 201;48:255-259

²⁰ Natarajan G, Shankaran S, Nolen TL et al. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants With Retinopathy of Prematurity by Treatment. *Pediatrics* 2019;144:e20183537

Le titulaire de l'AMM devra transmettre et soumettre les résultats de l'étude en cours multicentrique, en ouvert et prospective.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement est de stopper la prolifération anormale des vaisseaux afin de prévenir le décollement rétinien et ses conséquences anatomiques et fonctionnelles.

La décision de traiter ou non un patient est prise selon les deux critères qui définissent l'évolution et l'atteinte de la RDP :

- le stade : plus le stade est précoce, plus le taux de régression spontanée est élevé⁹;
- la zone de la RDP : zones atteintes par les vaisseaux anormaux, la zone 3 étant la plus périphérique.

Doivent être traités les prématurés présentant une RDP⁴ :

- En zone 1, quel que soit le stade s'il existe une forme « plus »,
- En zone 1 : stade 3 sans forme « plus »,
- En zone 2 : stade 2 et 3 s'il existe une forme « plus ».

Dans la majorité des cas, seule une surveillance très régulière est préconisée. En revanche, si un traitement est nécessaire, il est impératif qu'il soit administré dans les 72 heures afin de minimiser les risques de décollement de la rétine^{21,22}.

Le traitement de référence est l'ablation de la rétine avasculaire par photocoagulation au laser.

Il est utilisé pour traiter les RDP de stade 1+, 2+, 3 et 3+ atteignant la zone 1, stade 3+ atteignant la zone 2 et les formes agressives postérieures. Il s'agit d'un traitement destructif, pratiqué sous anesthésie générale, qui brûle la rétine de manière irréversible, rendant la zone traitée aveugle.

Du fait d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de la RDP impliquant le VEGF dans le développement de la RDP, les anti-VEGF ont été proposés dans cette indication, Toutefois, leur utilisation est controversée (voir le chapitre Besoin médical) et n'est pas validée à ce jour. En France, le bevacizumab (AVASTIN) est utilisé par certains ophtalmologues, cependant, il n'a pas d'AMM dans cette indication, sa formulation n'est pas adaptée pour une utilisation en ophtalmologie et aucune validation de dose adaptée au prématuré n'a été faite. Dans la pratique, AVASTIN (bevacizumab) est utilisé seul ou en association avec la photocoagulation au laser.

Le traitement ablatif de la rétine par cryothérapie n'est pas recommandé mais il est exceptionnellement utilisé si aucune alternative thérapeutique n'est disponible²³.

²¹ Société Française d'Ophtalmologie. Rapport 2018. Partie II chapitre 8 – Rétine et vitré. 2018.

²² Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity; Section on Ophthalmology Pediatrics Sep 2001, 108 (3) 809-811; DOI: 10.1542/peds.108.3.809

²³ Beby F, Burillon C et al. Retinopathy of prematurity. Results of fundus examination performed in 94 preterm infants. J Fr Ophtalmol 2004;27/337-44.

Place de LUCENTIS dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- de l'absence de démonstration de la supériorité du ranibizumab par rapport au laser en termes de succès (absence de RDP active et d'évolution structurelle défavorable dans les 2 yeux) après 24 semaines de suivi ;
- des nombreuses limites méthodologiques de l'étude RAINBOW :
 - étude ouverte,
 - variabilité de la prise en charge des prématurés dans les divers pays ayant participé à l'étude,
 - utilisation de deux techniques différentes de visualisation du fond d'œil pour le diagnostic de la RDP et l'évaluation du critère de jugement principal, soit par ophtalmoscopie indirecte, subjective et non vérifiable, soit par caméra numérique qui seule, permet une relecture des images du fond d'œil en aveugle,
 - calcul de l'effectif de l'étude basé sur des hypothèses portant sur un autre critère (pourcentage de récurrences) que le critère de jugement principal ;
- de l'absence de données sur le pronostic visuel à long terme (5 ans), critère clinique plus pertinent, et la qualité de vie à long terme ;
- de l'absence de données sur les récurrences tardives, responsables de décollements de la rétine,
- des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment les dommages structurels affectant la rétine et les effets sur le développement de l'enfant (en particulier le développement neurologique et psychomoteur) lié au passage systémique du ranibizumab, facilité chez le prématuré par une plus grande perméabilité de la barrière hémato-oculaire,

LUCENTIS (ranibizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement de la RDP.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

► La rétinopathie du prématuré (RDP) est une anomalie du développement de la vascularisation rétinienne chez le nouveau-né prématuré. Dans la majorité des cas, la RDP régresse spontanément, cependant, elle peut évoluer vers des formes cicatricielles responsables d'une altération irréversible de la vision voire une cécité.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► En l'absence de démonstration probante de son efficacité comparativement au laser et compte tenu des incertitudes sur le pronostic visuel à long terme et sur sa tolérance à long terme (notamment sur le développement neurologique et psychomoteur), le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être établi.

► LUCENTIS (ranibizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement de la RDP (voir le chapitre « Place dans la stratégie thérapeutique »).

► Il existe une alternative non médicamenteuse (photocoagulation au laser).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie pouvant, dans les formes les plus sévères, altérer la fonction visuelle de façon irréversible voire de conduire à la cécité,
- de la rareté de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié (supériorité non démontrée par rapport au laser en termes de pourcentage de succès à 24 semaines, des nombreuses limites méthodologiques de l'étude RAINBOW, des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme,
- de l'impact non établi sur la qualité de vie faute de données,
- et de l'impact non établi sur l'organisation des soins,

LUCENTIS (ranibizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable est insuffisant dans l'extension d'indication au traitement de la rétinopathie du prématuré pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension indication au traitement de la rétinopathie du prématuré.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

08.3 Population cible

Sans objet.

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Sans objet.

010 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 8 janvier 2020 Date d'adoption : 22 janvier 2020 Date d'audition du laboratoire : 18 mars 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 15 avril 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable</u> 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille-filtre (CIP : 34009 300 078 3 9)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date de l'AMM (procédure centralisée) : 22 janvier 2007 Modification de l'AMM : <ul style="list-style-type: none">- 19 décembre 2007 (modification du conditionnement)- 6 janvier 2011 (extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique)- 27 mai 2011 (extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine)- 4 juillet 2013 (extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte)- 4 septembre 2014 : harmonisation de la posologie entre les différentes indications- 14 novembre 2016 : extension d'indication dans les NVC secondaires à toute autre cause que la myopie forte ou la DMLA.- 3 septembre 2019 : extension d'indication dans la rétinopathie du prématuré (RDP) 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 Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01L Médicaments pour les troubles oculaires vasculaires S01LA Agents anti-néovascularisation oculaire S01LA04 ranibizumab