



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 JUILLET 2021

ranibizumab

LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie
LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Avis défavorable au remboursement dans les autres cas.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'optimisation de la prise en charge du diabète et de ses facteurs de risque (équilibre glycémique, tensionnel, lipidique et arrêt du tabac) sont un préalable à toute autre prise en charge pour traiter la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD). Le contrôle de la glycémie ainsi que celui de la tension artérielle, dans les limites requises par les sociétés savantes peuvent permettre de maîtriser la progression de la rétinopathie ou de l'OMD.

Parmi les autres types de prise en charge disponibles, la photocoagulation au laser focal, traitement de référence, est réservé aux formes focales d'œdème maculaire situés à distance de la fovéa, et éventuellement en cas d'OMD sévère atteignant la région centrale, lorsqu'il existe des diffusions à partir de micro-anévrysmes accessibles au traitement par laser et que l'acuité visuelle est normale. Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Le traitement médicamenteux comporte les anti-VEGF en injections intravitréennes (ranibizumab et aflibercept) et les corticoïdes en implant intravitréen [OZURDEX (dexaméthasone), et ILUVIEN, (acétonide de fluocinolone)].

Les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] en injections intravitréennes sont des traitements de 1^{ère} intention lorsque la baisse visuelle est associée une forme diffuse d'OMD ou en cas de fuites proches du centre de la macula.

L'AMM d'OZURDEX (dexaméthasone) limite son utilisation d'une part, aux patients pseudophaques ou aux patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas, sous-populations dans lesquelles il est considéré comme un traitement de 1^{ère} intention, et d'autre part, aux patients ne répondant pas suffisamment à un traitement non-corticoïde soit en traitement de 2^{ème} intention.

Pour les anti-VEGF, comme pour OZURDEX (dexaméthasone), la Commission recommande que ces traitements soient utilisés lorsque l'acuité visuelle est devenue inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et OZURDEX (dexaméthasone) chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité, du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires et des capacités du patient à observer le traitement.

Dans les OMD chroniques, l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (ILUVIEN) est une option thérapeutique, en cas d'échec aux autres traitements, notamment aux anti-VEGF, à OZURDEX (dexaméthasone) et au laser, si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

L'OMD associé à une traction vitréomaculaire est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie reste le traitement de choix. Cette forme d'OMD est rare : elle concernerait moins de 5 % des œdèmes.

Place de LUCENTIS (ranibizumab) dans la stratégie thérapeutique :

LUCENTIS (ranibizumab), anti-VEGF, reste un traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10, et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité [antécédent de glaucome ou d'hypertonie oculaire, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission
Indication concernée	Lucentis est indiqué chez les adultes dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
SMR	Le SMR reste IMPORTANT uniquement dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Il reste INSUFFISANT dans les autres cas.
ASMR	<u>Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée :</u> Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - des résultats à long terme des études cliniques disponibles, en particulier ceux issus des études de phase III RESTORE (36 mois) ; gain d'acuité visuelle de +8,0 lettres et RIDE (48 mois) ; gain d'acuité visuelle de + 11,4 lettres, suggérant le maintien de l'efficacité et du profil de tolérance du ranibizumab en injections intravitréennes chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD ; mais considérant : <ul style="list-style-type: none"> - les données de la cohorte prospective de l'étude observationnelle BOREAL-OMD suggérant, après 36 mois de suivi, une efficacité moindre dans la pratique courante (inférieure au seuil de pertinence clinique de 5 lettres), que celle observée dans les études cliniques de phase III RESTORE et RIDE (variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée de +4,1 lettres dans l'étude BOREAL-OMD, +8,0 lettres dans l'extension de l'étude RESTORE et +11,4 lettres dans l'étude RIDE) ; - l'absence de gain démontré en termes de qualité de vie ; - l'absence d'études comparatives randomisées ayant comparé l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,5 mg (LUCENTIS) à celles de aflibercept (EYLEA) et de l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX) à moyen et long terme ; la Commission estime que LUCENTIS (ranibizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, comportant EYLEA (aflibercept) et OZURDEX (dexaméthasone), de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte en cas formes diffuses ou de fuites proches du centre de la macula, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée. <u>Dans les autres situations</u> : sans objet.
ISP	LUCENTIS (ranibizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	LUCENTIS (ranibizumab), anti-VEGF, reste un traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10, et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité [antécédent de glaucome ou d'hypertonie oculaire, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-vasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement.

Population cible	Environ 23 760 patients .
Recommandations	La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation à la demande de la Commission, conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale, des spécialités LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab), solution injectable et solution injectable en seringue préremplie, dans **le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chez l'adulte**.

LUCENTIS (ranibizumab) est un anti-VEGF, qui dispose d'une AMM dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD chez l'adulte depuis le 6 janvier 2011.

Dans son avis d'inscription du 22 juin 2011¹, la Commission de la Transparence avait considéré que :

- LUCENTIS (ranibizumab) avait un **service médical rendu (SMR) important** avec un **impact sur la santé publique (ISP) considéré faible** et une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie thérapeutique et **dans un périmètre d'indication limité** au traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée et que le **SMR était insuffisant dans les autres cas**.
- LUCENTIS (ranibizumab) était un **traitement de première intention** de la baisse de l'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.

Dans cet avis, la Commission avait également demandé au laboratoire de fournir des données complémentaires permettant d'évaluer la place de LUCENTIS (ranibizumab) par rapport aux alternatives disponibles dans le traitement de l'OMD en France ainsi que l'impact de LUCENTIS (ranibizumab) sur l'évolution de l'acuité visuelle (à moyen et long termes), sur la qualité de vie et le handicap évité des patients traités. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement devaient être analysés.

La Commission avait formulé une demande de données complémentaires sur :

- les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, notamment type et ancienneté de diabète) et de suivi (contrôle de l'HB1Ac, contrôle pression artérielle, traitements antérieurs, traitements associés) ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les fréquences d'injections et les modalités de suivi de l'acuité visuelle ;
- l'observance du traitement et les motifs de maintien et d'arrêt (tolérance, inefficacité, autres).

Afin de répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle BOREAL-OMD. Cette étude comporte deux volets :

- une **étude transversale ou observatoire** BOREAL-OMD, afin d'évaluer la place de LUCENTIS (ranibizumab) dans la prise en charge de la pathologie ;
- une **cohorte prospective** ou cohorte BOREAL-OMD afin d'évaluer l'évolution de l'acuité visuelle à 12 mois des patients débutant un traitement par LUCENTIS (ranibizumab) pour une baisse d'acuité visuelle due à un OMD, ainsi que de décrire les modalités d'utilisation et de suivi du traitement.

La Commission de la Transparence a précédemment examiné, d'une part, les résultats du volet transversal (Observatoire) de l'étude BOREAL OMD (avis du 2 décembre 2015) et, d'autre part, les résultats à 12 mois et 24 mois de suivi (avis du 19 septembre 2018).

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22 juin 2011 pour LUCENTIS (ranibizumab). Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/lucentis_-_ct-9548.pdf

Le présent examen de réévaluation de LUCENTIS (ranibizumab) s'appuie notamment sur les résultats finaux à 36 mois de suivi de la cohorte prospective de l'étude BOREAL-OMD.

02 INDICATIONS

Indications communes à LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue préremplie :

- « Lucentis (ranibizumab) est indiqué chez les adultes dans :
- Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
 - **Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).**
 - Le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP)
 - Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)
 - Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) ».

Indication spécifique à LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable :

- « Lucentis (ranibizumab) est indiqué chez les prématurés dans :
- Le traitement de la rétinopathie du prématuré (RP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+), zone II (stade 3+) ou la AP-RP (forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré). »

03 POSOLOGIE

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

Chez les adultes

La dose recommandée de Lucentis chez les adultes 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 chez les adultes 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. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, RDP et d'OBVR ou d'OVCR, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires.

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.

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. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de deux semaines à la fois dans les cas de DMLA mais pourra être prolongé d'un mois à la fois dans les cas d'OMD. [...]

Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence.

[...]

Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR
Des données concernant l'administration concomitante de Lucentis et d'une photocoagulation au laser sont disponibles (voir rubrique 5.1 du RCP). Si les deux traitements sont réalisés le même jour, Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser. Lucentis peut être administré aux patients ayant été traités précédemment par photocoagulation au laser.

[...]

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Lucentis n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée.

04 BESOIN MEDICAL

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une complication de la rétinopathie diabétique.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est estimée à 5,2 % en 2019, soit plus de 3,5 millions de personnes traitées pour un diabète².

La prévalence de l'OMD chez les diabétiques a été estimée à 3 %³. L'OMD engendre une baisse d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité. Il représente la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans³.

L'OMD est défini par un épaississement de la rétine maculaire, lié à une altération de la barrière hémato-rétinienne qui mène à l'accumulation de fluides au niveau de la rétine. L'hypoxie induite par des occlusions capillaires déclenche la libération de facteurs pro-angiogéniques et pro-inflammatoires.

Son diagnostic repose sur un examen clinique comprenant d'une part, la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée, pour évaluer le retentissement fonctionnel, et d'autre part, la constatation de cet épaississement rétinien en biomicroscopie et par tomographie par cohérence optique (OCT). L'angiographie à la fluorescéine complète l'examen en mettant en évidence les zones de diffusion, ce qui permet de classer les œdèmes en type focal, diffus ou mixte. D'autres examens complémentaires peuvent être pratiqués pour le diagnostic de l'OMD (fond d'œil)³.

Les principaux facteurs de risque de l'OMD sont la durée du diabète, le mauvais contrôle du diabète et de la tension artérielle. Par conséquent, le maintien des équilibres glycémique⁴ et tensionnel⁵ sont les objectifs initiaux de la prise en charge.

La photocoagulation au laser focal, traitement de référence, s'adresse uniquement aux formes focales d'œdème maculaire situées à distance de la fovéa, et éventuellement en cas d'OMD sévère

² Santé publique France. Prévalence et incidence du diabète. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete> [consulté le 19 mars 2020]

³ Creuset-Garcher C, Massin P, Glacet-Bernard A, Weber M. Rapport SFO 2016. Œdème maculaire diabétique. Disponible sur : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100021.html

⁴ DCCT – The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86

⁵ UK Prospective Diabetes Study Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13

atteignant la région centrale, lorsqu'il existe des diffusions à partir de micro-anévrismes accessibles au traitement par laser et que l'acuité visuelle est normale³. Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Dans le cas d'un œdème maculaire atteignant la région centrale, associé à une baisse d'acuité visuelle significative (acuité visuelle $\leq 5/10$), en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et une prise en charge du diabète optimisée, le traitement fait appel aux anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept) en injections intravitréennes.

Chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un OMD, l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX) peut être utilisé lorsque la baisse d'acuité visuelle est devenue inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée chez les patients pseudophaques ou chez les patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas ou chez les patients considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

Dans les OMD chroniques, en cas d'échec de ces traitements, un implant d'acétate de fluocinolone (LUVIEN) est indiqué si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

L'OMD associé à une traction vitréo-maculaire est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie reste le traitement de choix. Cette forme d'OMD est rare : elle concernerait moins de 5 % des œdèmes³.

Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par la photocoagulation au laser, l'aflibercept, seul autre anti-VEGF ayant une AMM dans cette indication, et les corticoïdes en implant intravitréen [OZURDEX (dexaméthasone) et, en dernier recours, LUVIEN (acétonide de fluocinolone)]. Ces médicaments sont utilisés dans des populations particulières et comportent des risques de tolérance. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés notamment dans les formes diffuses ou de fuites proches du centre de la macula qui ne peuvent bénéficier de la photocoagulation au laser.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'indication de l'AMM. Par conséquent, les CCP de LUCENTIS (ranibizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Anti-VEGF en injection intravitréenne						
EYLEA Aflibercept Bayer healthcare	Oui	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD.	18/03/2015	Important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un OMD 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. Insuffisant dans les autres cas. Pas d'ISP	Comme LUCENTIS (ranibizumab), EYLEA 40 mg/ml (aflibercept), solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie, apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la baisse de l'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.	Oui
			En cours de réévaluation			
Corticoïde en implant intravitréen						
OZURDEX Dexaméthasone (implant intravitréen)	Non	Traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique	Renouvellement 06/04/2016	Modéré lorsque la baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée, chez les patients :	ASMR V par rapport à LUCENTIS (ranibizumab) chez les patients adultes pseudophaques ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique.	Oui

Allergan France SAS	(OMD) chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.	Inscription 29/04/2015	<ul style="list-style-type: none"> - pseudophaques, - ou insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde. - ou pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas. <p>Insuffisant dans les autres cas. Pas d'ISP</p>	<p>ASMR V par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de réponse insuffisante à un traitement non-corticoïde.</p> <p>ASMR V par rapport à la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas.</p>
		En cours de réévaluation		

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter qu'un autre corticoïde en implant dispose d'une AMM dans le traitement de l'OMD, ILUVIEN (acétonide de fluocinolone en implant intravitréen), dont l'AMM limite son utilisation en dernière intention lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, il n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent de LUCENTIS (ranibizumab).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

D'autres traitements non médicamenteux peuvent être utilisés dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD :

- photocoagulation au laser
- vitrectomie

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LUCENTIS (ranibizumab) sont :

- dans l'indication de l'AMM : l'ensemble des médicaments et thérapeutiques cités ci-dessus ;
- dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission et limité « aux patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un OMD 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 » : EYLEA (aflibercept) et, uniquement en 1^{ère} intention chez les patients pseudophaques : OZURDEX (dexaméthasone) ;
- dans le périmètre non retenu pour le remboursement : photocoagulation au laser dans les formes focales.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge en Europe

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population : celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Celle de l'AMM – prise en charge Ville + Hôpital
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Pris en charge à 100 % pour l'indication en 2 ^e ligne de traitement
Belgique	Oui	Prise en charge hospitalière uniquement (100 %), limitée aux diabètes de types I/II bien contrôlés (HbA1c < 8 %)
Espagne	Oui	Celle de l'AMM
Italie	Oui	Celle de l'AMM

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité LUCENTIS (ranibizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui validé en Europe.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	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	<p>► L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.</p> <p>► Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.</p> <p>► <u>Intérêt de santé publique</u> :</p> <p>La rétinopathie diabétique constitue une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés^{6,7}. L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5 % des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire⁸. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.</p> <p>Le fardeau de l'œdème maculaire tient à la baisse d'acuité visuelle et aux incapacités et à la dégradation de la qualité de vie qu'elle engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le fardeau de santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré.</p>

⁶ Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia 2002;45(12):1617-34.

⁷ Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350(1):48-58.

⁸ Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French Population. Diabetes Metab 2009; 35 (6): 431-8.

La réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète, l'amélioration du dépistage et du traitement des affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 55 et 66 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique 2007-2011).

Au vu des données disponibles, un impact faible est attendu de la spécialité LUCENTIS par rapport à la photocoagulation au laser sur la morbidité liée à l'OMD (en termes d'amélioration de l'acuité visuelle essentiellement) et sur la qualité de vie des patients traités. Cet impact est toutefois jugé modéré dans la sous-population de patients ne pouvant bénéficier d'un traitement par laser.

Cependant, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète ;
- de l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes, de la nécessité de réinjections fréquentes et des interrogations sur les critères du retraitement ;
- de l'insuffisance de données chez le patient diabétique mal contrôlé.

Par ailleurs, il est attendu un impact sur l'organisation des soins en raison d'un suivi en consultation très régulier des patients conditionné par leur mobilité.

La spécialité LUCENTIS devrait, malgré tout, être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS dans cette indication. Cet intérêt est **faible**.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Des données complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité à long terme du ranibizumab en monothérapie.

► La photocoagulation au laser est le traitement de référence de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. En l'absence, de données à long terme et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, LUCENTIS est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

Il existe une alternative thérapeutique : la photocoagulation au laser dans les formes focales.

Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, est **IMPORTANT** chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Il est **INSUFFISANT** dans les autres cas.

Place dans la stratégie thérapeutique

En l'absence de données à long terme sur l'utilisation du ranibizumab en monothérapie et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre, nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, le traitement par photocoagulation au laser reste le traitement de référence.

Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proche du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab doit être instauré lorsque l'acuité

	<p>visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, tel que cela est pratiqué pour la photocoagulation au laser, et uniquement si la prise en charge du diabète a été optimisée.</p> <p>En l'absence de données spécifiques, LUCENTIS (ranibizumab) n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.</p> <p>La place du ranibizumab reste à préciser en cas d'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.</p>
ASMR	<p>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 (ranibizumab), 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.</p>
Demande d'étude	<p>la Commission de la transparence demande au laboratoire de fournir des données complémentaires permettant d'évaluer la place de LUCENTIS (ranibizumab) par rapport aux alternatives disponibles (laser, corticoïdes, autres...) dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique en France ainsi que l'impact de LUCENTIS (ranibizumab) sur l'évolution de l'acuité visuelle (à moyen et long termes), sur la qualité de vie et le handicap évité des patients traités. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement devront être analysés. Des données devront notamment être présentées sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, notamment type et ancienneté de diabète) et de suivi (contrôle de l'HB1Ac, contrôle pression artérielle, traitements antérieurs, traitements associés) ; - les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les fréquences d'injections et les modalités de suivi de l'acuité visuelle ; - l'observance du traitement et les motifs de maintien et d'arrêt (tolérance, inefficacité, autres ...) ; <p>Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient apporter des données permettant de répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p> <p>La durée de l'étude, déterminée par le comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission.</p>
Date de l'avis	<p>Avis du 21 novembre 2012 (renouvellement de l'inscription et réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire dans l'indication « Traitement de la baisse visuelle due à l'OMD)</p>
Indication	<p>LUCENTIS (ranibizumab) est indiqué chez les adultes dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), - le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), - le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).
SMR	<ul style="list-style-type: none"> ▶ L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie. ▶ Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique. ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important. ▶ La photocoagulation au laser est le traitement de référence de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. En l'absence, de données à long terme et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement,

LUCENTIS est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

► Il existe une alternative thérapeutique : la photocoagulation au laser dans les formes focales.

► Intérêt de santé publique :

La rétinopathie diabétique constitue une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés^{9,10}. L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5% des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire¹¹. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.

Le fardeau de l'œdème maculaire tient à la baisse d'acuité visuelle et aux incapacités et à la dégradation de la qualité de vie qu'elle engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le fardeau de santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré.

La réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète, l'amélioration du dépistage et du traitement des affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 55 et 66 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique 2007-2011).

Au vu des données disponibles, un impact faible est attendu de la spécialité LUCENTIS par rapport à la photocoagulation au laser sur la morbidité liée à l'OMD (en termes d'amélioration de l'acuité visuelle essentiellement) et sur la qualité de vie des patients traités. Cet impact est toutefois jugé modéré dans la sous-population de patients ne pouvant bénéficier d'un traitement par laser.

Cependant, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète ;
- de l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes, de la nécessité de réinjections fréquentes et des interrogations sur les critères du retraitement ;
- de l'insuffisance de données chez le patient diabétique mal contrôlé.

Par ailleurs, il est attendu un impact sur l'organisation des soins en raison d'un suivi en consultation très régulier des patients conditionné par leur mobilité.

La spécialité LUCENTIS devrait, malgré tout, être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

- Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste **important** chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou

⁹Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia 2002;45(12):1617-34.

¹⁰ Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350(1):48-58.

¹¹ Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy: expected vs reported prevalence of cases in the French Population. Diabetes Metab 2009; 35 (6): 431-8.

	de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisé. Il reste insuffisant dans les autres cas.
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'absence de données à long terme sur l'utilisation du ranibizumab en monothérapie et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre, nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, le traitement par photocoagulation au laser reste le traitement de référence. Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proche du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab doit être instauré lorsque l'acuité visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, tel que cela est pratiqué pour la photocoagulation au laser, et uniquement si la prise en charge du diabète a été optimisée. En l'absence de données spécifiques, LUCENTIS (ranibizumab) n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.
ASMR	OMD : Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) de LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab) est maintenue dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.
Demande d'étude	La Commission est en attente des résultats des études observationnelles demandées précédemment dans les indications du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD [...]
Autres recommandations	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 5 février 2014 (Inscription assurés sociaux et collectivités de compléments de gamme de LUCENTIS (ranibizumab)) <u>Spécialités concernées :</u> LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab), solution injectable (boîte de 1 flacon de 0,23 ml sans aiguille ni seringue) LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab), solution injectable en seringue préremplie (boîte de 1 seringue préremplie)
Indication	LUCENTIS est indiqué chez les adultes dans : <ul style="list-style-type: none"> - le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), - le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), - le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR), - le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF).
SMR	La Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab), solution injectable présenté en flacon de 0,23 ml sans aiguilles ni seringue, et de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie, est IMPORTANT dans les indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet
ASMR	Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations déjà inscrites.
Demande d'étude	Sans objet
Autres recommandations	Sans objet

Date de l'avis	Avis du 20 mai 2015 (Inscription assurés sociaux et collectivités d'un complément de gamme de LUCENTIS (ranibizumab)) Spécialité concernée : LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab), solution injectable (Boîte de 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille-filtre)
Indication	LUCENTIS (ranibizumab) est indiqué chez les adultes dans : <ul style="list-style-type: none"> - le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), - le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), - le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR), - le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF).
SMR	La Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS (ranibizumab) (flacon + aiguille filtre) est IMPORTANT , chez l'adulte, dans : <ul style="list-style-type: none"> - le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée ; [...]
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet
ASMR (libellé)	Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations déjà inscrites.
Demande d'étude	Sans objet
Autres recommandations	Sans objet

Date de l'avis	Avis du 2 décembre 2015 (nouvel examen faisant suite au dépôt des résultats de l'observatoire de l'étude post-inscription BOREAL-OMD)
Indication	Lucentis est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
SMR	Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 22 juin 2011.
Place dans la stratégie thérapeutique	Actuellement, en l'absence de données à long terme sur l'utilisation du ranibizumab en monothérapie et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre, nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, le traitement par photocoagulation au laser reste le traitement de référence dans les formes focales n'impliquant pas le centre de la macula (sans baisse visuelle significative) ou en cas d'atteinte centrale (avec baisse visuelle) secondaire à des diffusions à partir de microanévrismes proches du centre de la macula (au-delà de 1000 à 1500 µm de la fovéola). Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire dans les formes diffuses (avec baisse visuelle significative) et les formes focales impliquant le centre de la macula ou en présence de microanévrismes proches du centre de la macula (à moins de 1000 à 1500 µm de la fovéola). Le traitement par ranibizumab doit être instauré lorsque l'acuité visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, et uniquement si la prise en charge du diabète (respect des objectifs d'HbA1c) et la prise en charge des autres facteurs de risque associés à l'OMD (en particulier l'hypertension artérielle, mais aussi dyslipidémie et syndrome d'apnées du sommeil) ont été optimisées.

	<p>En l'absence de données spécifiques, LUNCENTIS (ranibizumab) n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.</p> <p>La place du ranibizumab reste à préciser en cas d'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.</p> <p>La Commission est dans l'attente des données sur l'impact de LUCENTIS (ranibizumab) sur l'évolution de l'acuité visuelle (à moyen et long termes), sur la qualité de vie, le handicap évité des patients traités et les modalités d'utilisation du traitement et de suivi de la cohorte prospective de l'étude BOREAL-OMD.</p>
ASMR	Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 22 juin 2011.
Demande d'étude)	Sans objet
Autres recommandations	Sans objet

Date de l'avis	19 septembre 2018 (renouvellement de l'inscription)
Indication	Lucentis est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
SMR	<p><u>OMD</u> :</p> <p>Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 21/11/2012 [...] n'ont pas à être modifiées.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :</p> <p>Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab) reste IMPORTANT chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.</p> <p>Il reste INSUFFISANT dans les autres cas pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>OMD</u> :</p> <p>Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/11/2012 pour les indications dans la baisse visuelle secondaire à l'OMD [...], la place de LUCENTIS (ranibizumab) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.</p>
ASMR	Sans objet
Etudes demandées	Sans objet
Autres recommandations	Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité LUCENTIS (ranibizumab) en 2011 avait principalement reposé sur les données suivantes :

- une étude de phase III (RESTORE¹²), de supériorité, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 mois, dont l'objectif était de comparer le ranibizumab au ranibizumab associé au laser et au laser seul chez des patients ayant une baisse de l'acuité visuelle due à un OMD.
- une étude de phase II (RESOLVE¹³) de supériorité, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 mois, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab par rapport à des injections simulées chez des patients ayant une atteinte visuelle secondaire à un OMD.
- une étude clinique réalisée par le réseau américain indépendant DRCRnet¹⁴ (*The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*), de supériorité, multicentrique, randomisée, en double ou simple aveugle, d'une durée de 3 ans, chez des patients ayant une baisse de l'acuité visuelle due à un OMD, dont l'objectif principal était de comparer 4 types de traitement :
 - o le ranibizumab 0,5 mg associé au laser concomitant focal ou en grille
 - o le ranibizumab 0,5 mg associé au laser différé si nécessaire (≥ 24 semaines) focal ou en grille,
 - o la triamcinolone en injection intravitréenne (hors AMM) associée au laser concomitant focal ou en grille,
 - o laser focal ou en grille + injections intravitréennes simulées (IVT)en termes de variation de l'acuité visuelle après 1 an de traitement par rapport à l'inclusion.

Lors du renouvellement d'inscription de LUCENTIS (ranibizumab) le 21 novembre 2012¹⁵, la Commission a examiné les nouvelles données suivantes déposées par le laboratoire :

- résultats de suivi à 36 mois ans de l'étude RESTORE¹⁶
- résultats complémentaires à 2 ans de l'étude du DRCRnet¹⁷
- résultats de l'étude REVEAL ayant comparé le ranibizumab en association au laser (concomitant ou différé) au laser seul (données Novartis).

Dans son avis du 2 décembre 2015¹⁸, la Commission a examiné les résultats finaux du volet transversal (Observatoire) de l'étude post-inscription BOREAL-OMD mise en place en réponse à la demande de la Commission dans son avis du 22 juin 2011¹ et dont l'objectif était d'évaluer la place de LUCENTIS (ranibizumab) dans la prise en charge de la pathologie.

¹² Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-25.

¹³ Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33:2399-405.

¹⁴ Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064-1077.e35.

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21 novembre 2012 pour LUCENTIS (ranibizumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-11934_LUCENTIS_21112012_AVIS_CT11934.pdf

¹⁶ Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, Gerstner O, Bouazza AS, Shen H, Osborne A, Mitchell P; RESTORE Extension Study Group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121:1045-53.

¹⁷ Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:609-14.

¹⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 2 décembre 2015 pour LUCENTIS (ranibizumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14867_LUCENTIS_PIC_EPI_Avis2_CT14867.pdf

Lors du renouvellement d'inscription de LUCENTIS (ranibizumab) le 19 septembre 2018¹⁹, la Commission a examiné les nouvelles données suivantes déposées par le laboratoire :

- l'étude RETAIN²⁰ de phase IIIb, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en simple aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,5 mg (administré selon le schéma d'administration « Treat and Extend ») avec ou sans laser *versus* un traitement par ranibizumab 0,5 mg selon le schéma PRN (*Pro Re Nata*²¹), chez des patients ayant un OMD diffus ou focal associé à une baisse d'acuité visuelle.
- les résultats de suivi à 5 ans de l'étude du DRCRnet²².
- les résultats à 5 ans des études RISE et RIDE²³, de phase III randomisées, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,3 mg (hors AMM) ou 0,5 mg mensuel *versus* placebo chez des patients atteints d'OMD.
- Méta-analyse Cochrane²⁴ de 18 études (dont 8 avec le ranibizumab) ayant évalué les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD.
- les résultats à 12 et 24 mois de la cohorte prospective de l'étude post-inscription BOREAL-OMD.

Les principaux résultats de ces études déjà examinés par la Commission dans les avis précédents sont rappelés ci-après (cf. « 8.1.1. Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission »).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont principalement :

- la mise à jour des résultats de la **méta-analyse Cochrane**²⁵ publiée en 2014, ayant évalué les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD, et analysée par la Commission à l'occasion de la demande de renouvellement de la spécialité LUCENTIS (ranibizumab) dans son avis du 19 septembre 2018²⁶.
- **Les résultats après 36 mois de suivi de la cohorte prospective** de l'étude post-inscription BOREAL-OMD.
- autres données issues de la littérature^{27,28,29}.
- données actualisées de tolérance et du suivi de pharmacovigilance.

¹⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 19 septembre 2018 pour LUCENTIS (ranibizumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16006_LUCENTIS_RI2017_PIS-AVIS2_CT16006.pdf

²⁰ Prünke C, Fajnkuchen F, Mahmood S et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol.* 2016;100:787-95

²¹ Schéma d'administration Pro Re Nata (PRN) : traitement « à la demande » où le patient aura une injection du traitement uniquement si on l'constate des récidives exsudatives à l'OCT et/ou de baisse de l'acuité visuelle.

²² Elman MJ, Ayala A, Bressler NM et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology.* 2015;122:375-81.

²³ Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM et al. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology.* 2015;122:2504-13.e1.

²⁴ Virgili G, Parravano M, Menchini F et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 24;(10):CD007419.

²⁵ Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 16;10:CD007419.

²⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 19 septembre 2018 relatif au renouvellement d'inscription de LUCENTIS (ranibizumab).

²⁷ Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L, Gamulescu MA, Bertelmann T, Feucht N, Voegeler J, Koch M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S, Spital G; OCEAN study group. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther.* 2018;9:2271-2289.

²⁸ Epstein D, Amrén U. LONG-TIME OUTCOME IN PATIENTS TREATED WITH RANIBIZUMAB FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: A 4-Year Study. *Retina.* 2018;38:183-186.

²⁹ Van Aken E, Favreau M, Ramboer E, Denhaerynck K, MacDonald K, Abraham I, Brié H. Real-World Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated Long Term with Ranibizumab (VISION Study). *Clin Ophthalmol.* 2020 2:4173-4185.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

► Etude RESTORE^{12,16}: ranibizumab en monothérapie ou en association au laser versus laser seul

Le ranibizumab 0,5 mg en monothérapie a été comparé à l'association ranibizumab 0,5 mg + laser et au laser seul dans une étude de phase III d'une durée d'un an, multicentrique, randomisée, en double aveugle, chez 345 patients ayant un OMD focal ou diffus, dont la MAVC était comprise entre 39 et 78 lettres. Le ranibizumab a été administré en injections intravitréennes mensuelles pendant 3 mois puis pendant 9 mois supplémentaires jusqu'à la stabilisation de l'acuité visuelle (absence d'amélioration de la MAVC lors des 2 dernières visites ou MAVC \geq 84 lettres ETDRS). Après stabilisation, les patients pouvaient être retraités par ranibizumab si nécessaire. La photocoagulation au laser était effectuée à J1 en 1 ou en 2 sessions à 4 semaines d'intervalle. Les patients pouvaient être retraités par laser à intervalle de 3 mois si cela était jugé nécessaire par l'investigateur.

Les patients ayant terminé les 12 mois de suivi de l'étude RESTORE pouvaient être inclus dans une étude d'extension ouverte, d'une durée de 24 mois supplémentaire au cours de laquelle tous les patients ont reçu le ranibizumab PRN (*Pro Re Nata*³⁰) avec ou sans laser.

Résultats :

La variation moyenne de la MAVC à 1 an par rapport à l'inclusion dans l'étude initiale (critère de jugement principal) a été de :

- +0,8 lettre avec le laser seul (n = 111) ;
- +6,1 lettres avec le ranibizumab (n = 116), soit une différence de +5,4 lettres *versus* laser seul (p < 0,0001) ;
- +5,9 lettres avec le ranibizumab + laser (n = 118), soit une différence de +4,9 lettres *versus* laser seul (p < 0,0001).

Chez les patients ayant terminé l'étude RESTORE et inclus dans la phase d'extension (n = 240/303 patients inclus initialement dans l'étude), l'amélioration observée sur la MAVC moyenne à 1 an par rapport à la valeur basale dans l'étude initiale a été de :

- +7,9 lettres avec le ranibizumab (n = 83)
- +7,1 lettres avec l'association ranibizumab + laser (n = 83)¹⁶,

Les résultats après 36 mois de suivi ont suggéré le maintien de la réponse clinique : +8,0 lettres avec le ranibizumab et +6,7 lettres avec l'association ranibizumab + laser.

Toutefois, ces résultats doivent être considérés avec prudence dans la mesure où 87,8 % des patients initialement inclus dans l'étude RESTORE ont été suivis à 12 mois (n = 303/345) et seul 60,3 % des patients inclus étaient encore dans l'étude après 36 mois de suivi (n = 208/345).

Chez les patients recevant initialement le laser seul et qui avaient obtenu un gain moyen de MAVC de +2,3 lettres à 12 mois³¹, le passage au traitement par ranibizumab PRN a conduit à un gain moyen de +6,0 lettres à 36 mois, similaire à celui observé dans les groupes ayant été traités par le ranibizumab depuis le début de l'étude.

► Etude RESOLVE¹³ : ranibizumab versus placebo

Il s'agit d'une étude de phase II, randomisée, en double aveugle chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD focal ou diffus. L'efficacité du ranibizumab 0,5 mg en injections intravitréennes mensuelles (n = 51) a été démontrée par rapport au placebo (injections intravitréennes simulées, n = 49) sur la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au cours des 12 mois de traitement (critère de jugement principal) : +6,4 (\pm 9,2) lettres

³⁰ Schéma d'administration Pro Re Nata (PRN) : traitement « à la demande » où le patient aura une injection du traitement uniquement si on l'observe des récurrences exsudatives à l'OCT et/ou de baisse de l'acuité visuelle.

³¹ Chez les patients ayant terminé l'étude RESTORE et inclus dans la phase d'extension (n = 74/240 patients)

ETDRS avec le ranibizumab 0,5 mg *versus* -0,1 (\pm 9,8) lettres avec les injections simulées ($p = 0,0004$)³².

► Etude du DRCRnet^{14,17,22}

Le ranibizumab 0,5 mg en + laser concomitant, le ranibizumab 0,5 mg + laser différé et le laser + triamcinolone (IVT, hors AMM) ont été comparés au laser en monothérapie (+ IVT simulées) dans une étude indépendante, randomisée en double aveugle, excepté pour le groupe traité par laser différé, ayant inclus 854 yeux (691 patients) atteints d'OMD impliquant le centre de la macula et associé à une baisse de l'acuité visuelle comprise entre 24 et 78 lettres. L'étude, prévue initialement pour un suivi de 3 ans, a été étendue jusqu'à un suivi de 5 ans. Dans la phase d'extension de 2 ans supplémentaires, les patients des groupe triamcinolone + laser et laser + IVT simulées ont eu l'opportunité de recevoir du ranibizumab.

L'analyse statistique, réalisée dans la population en intention de traiter, a comporté 3 comparaisons visant à comparer le laser en monothérapie (+ IVT simulées) aux trois autres traitements. Aucune méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests n'a été prévue au protocole. Par conséquent, les résultats doivent être considérés comme exploratoires. La triamcinolone n'ayant pas d'AMM dans cette indication, les résultats concernant le groupe laser + triamcinolone ne sont pas présentés ci-après.

Après 1 an de suivi, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale (critère de jugement principal) a été de +9 lettres dans les groupes ranibizumab + laser concomitant et ranibizumab + laser différé et de +3 lettres dans le groupe laser + IVT simulées.

Les résultats exploratoires observés après 2 ans et 5 ans de suivi, chez les patients traités par ranibizumab ayant terminé l'étude, ont été similaires à ceux observés à 1 an avec une variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale de :

- après 2 ans de suivi : +7 lettres (ranibizumab + laser concomitant), +9 lettres (ranibizumab + laser différé) et de +3 lettres (laser + IVT simulées) ;
- après 5 ans de suivi : +7,2 lettres (ranibizumab + laser concomitant) et +9,8 lettres (ranibizumab + laser différé).

La moitié des yeux évalués dans les deux groupes n'ont reçu aucune injection de ranibizumab au cours de la 4^{ème} (54 % et 45 %) et de la 5^{ème} année (62 % et 52 %). Le nombre médian d'injections de ranibizumab au cours des 5 ans de suivi a été de 13 dans le groupe ranibizumab + laser concomitant et de 17 dans le groupe ranibizumab + laser différé.

Il convient de noter que seuls 75 % des yeux étaient encore dans l'étude après 2 ans de suivi et 76 % et 74 % des yeux des groupes ranibizumab + laser concomitant ou différé après 5 ans de suivi. Par ailleurs, une levée de l'aveugle a été effectuée après l'évaluation du critère de jugement principal à la semaine 52.

► Etude REVEAL : ranibizumab en monothérapie ou en association au laser (concomitant ou différé) *versus* le laser seul

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 12 mois, ayant comparé le ranibizumab 0,5 mg en monothérapie ou en association au laser (concomitant ou différé) au laser seul chez des patients asiatiques ayant une baisse d'acuité visuelle consécutive à un OMD.

Un total de 396 patients a été inclus dans cette étude :

- ranibizumab 0,5 mg + laser simulé ($n = 133$)
- ranibizumab 0,5 mg + laser ($n = 132$)
- laser + IVT simulées ($n = 131$)

Après 12 mois de suivi, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale (critère de jugement principal) a été de :

- +6,6 lettres dans le groupe ranibizumab + laser simulé ($p < 0,0001$ versus laser + IVT simulées)
- +6,4 lettres dans le groupe ranibizumab + laser ($p < 0,0001$ versus laser + IVT simulées)

³² Population d'analyse : les patients ayant reçu au moins une injection et ayant au moins une mesure de la MAVC disponible.

- +1,8 lettres dans le groupe laser + IVT simulées.

► **Etude de non-infériorité et de supériorité RETAIN²⁰ : schéma d'administration « Treat and Extend » avec ou sans laser versus schéma d'administration PRN³³**

Il s'agit d'une étude de non-infériorité (et de supériorité en cas de démonstration de non-infériorité) de phase IIIb multicentrique, randomisée, en simple aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,5 mg selon le schéma d'administration « Treat and Extend » (T&E) avec ou sans laser *versus* un traitement par ranibizumab 0,5 mg seul selon le schéma PRN, chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD de forme focal ou diffus. La durée de traitement était de 24 mois. Après 1 an de traitement, la non-infériorité des traitements par ranibizumab selon le schéma T&E a été démontrée par rapport au schéma PRN en termes de variation moyenne de l'acuité visuelle au cours des mois 1 à 12 par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes à 24 mois sur ce critère.

► **Etudes RISE et RIDE²³**

Etudes de phase III de supériorité, randomisées, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,3 mg (hors AMM) ou 0,5 mg mensuel *versus* placebo chez des patients atteints d'OMD. La phase principale de ces études disposait d'un suivi de 3 ans. Les patients ayant terminé ce suivi pouvaient être inclus dans une phase d'extension commune, sans limite de durée et recevoir le ranibizumab 0,5 mg selon le schéma PRN. Cette phase d'extension avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme du ranibizumab chez ces patients.

Au cours de la phase d'extension (après 48 mois de suivi), la MAVC est restée stable après le passage du schéma de traitement par ranibizumab mensuel à un schéma PRN avec, chez les patients initialement randomisés dans les groupes ranibizumab, des variations mineures de la MAVC comprises entre -1,7 et +0,8 lettres selon les groupes.

► **Méta-analyse de Cochrane de 2014²⁴**

Au total, 18 études ont été sélectionnées (dont 8 avec le ranibizumab), ayant évalué les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD. Le ranibizumab (0,3 ou 0,5 mg) a été significativement plus efficace que le laser seul en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres (critère de jugement principal, RR = 3,59 ; IC_{95%} = [2,03 ; 6,33] à 1 an de suivi) et en termes d'épaisseur centrale de la rétine (critère de jugement secondaire).

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

8.1.2.1 Méta-analyse Cochrane²⁵

Une mise à jour de la méta-analyse Cochrane réalisée en 2014 dont l'objectif était de comparer les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, a été publiée en 2018.

Les études intégrées à la méta-analyse ont été identifiées via une revue systématique de la littérature ayant sélectionné les études cliniques randomisées, comparatives, et ayant comparé les anti-VEGF *versus* un autre anti-VEGF, un autre traitement ou un placebo jusqu'en avril 2017.

Au total, 24 études cliniques ont été sélectionnées dans cette mise à jour (dont 14 études avec le ranibizumab).

Les résultats de cette méta-analyse ont suggéré que le traitement par ranibizumab (0,3 ou 0,5 mg) est plus efficace que la photocoagulation au laser en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres (critère de jugement principal) (RR = 2,76, IC_{95%} = [2,12 ; 3,59]).

Les résultats ont également suggéré que les patients traités par ranibizumab ont moins de chance d'obtenir un gain ≥ 15 lettres comparé aux patients traités par aflibercept, à un an de suivi (RR = 0,75, IC_{95%} = [0,60 ; 0,94], niveau de preuve modéré).

³³ Schéma d'administration Pro Re Nata (PRN) : traitement « à la demande » où le patient aura une injection du traitement uniquement si on l'constate des récidives exsudatives à l'OCT et/ou de baisse de l'acuité visuelle.

Le nombre d'études cliniques comparatives d'une durée de deux ans étant trop faible (n = 4), il n'a pas été possible de conclure sur l'efficacité de ranibizumab comparativement aux autres traitements à ce terme.

Cette méta-analyse ne permet pas de conclure sur la comparaison entre le ranibizumab 0,5 mg (LUCENTIS) et l'aflibercept (EYLEA) dans la mesure où 30 % des études avec le ranibizumab incluses dans cette méta-analyse ont été faites avec un dosage hors AMM de 0,3 mg pour le ranibizumab) et où aucune étude n'a comparé spécifiquement le ranibizumab 0,5 mg à l'aflibercept.

8.1.2.2 Autres données issues de la littérature

Le laboratoire a fourni d'autres données issues de littérature^{27,28,29}. S'agissant d'études observationnelles réalisées à l'étranger, ces données ne sont pas détaillées.

08.2 Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été fournie par le laboratoire.

08.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment évaluées par la Commission (inscription : avis du 22 juin 2011 ; renouvellement de l'inscription : 19 septembre 2018)

8.3.1.1 Avis du 22 juin 2011¹

Etude RESTORE

Après un an de suivi de l'étude RESTORE, les événements indésirables oculaires considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 24,3 % des patients traités par ranibizumab, 22,5 % des patients traités par ranibizumab + laser et 18,2 % des patients traités par laser. Les effets indésirables oculaires les plus fréquents (> 1 %) dans les groupes traités par ranibizumab ont été : douleur oculaire, hémorragie conjonctivale, hyperhémie conjonctivale, sensation de corps étranger, décharge oculaire, atteinte visuelle, irritation oculaire, œdème palpébral, larmoiement, vision trouble. Aucun cas d'endophtalmie n'a été observé dans l'ensemble des groupes.

Les événements indésirables non oculaires considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 7,8 % des patients traités par ranibizumab, 2,5 % des patients traités par ranibizumab + laser et 1,8 % des patients traités par laser. Parmi ces effets indésirables, on note dans le groupe ranibizumab, 2 cas d'embolie pulmonaire, 1 cas de thrombose artérielle d'un membre et 1 cas d'hypertension. Dans le groupe laser, un cas de poussée hypertensive a été observé et dans le groupe ranibizumab + laser, un cas d'occlusion artérielle coronarienne.

Les événements indésirables graves ayant nécessité l'arrêt du traitement ont été non oculaires et non reliés au traitement.

Après 2 ans de suivi, les événements indésirables observés ont été conformes au profil de tolérance connu de ranibizumab.

Etude DRCRnet^{14,17,22}

Dans le groupe ranibizumab, 3 cas d'endophtalmie ont été rapportés pour 3973 injections soit une incidence d'endophtalmie après injection intravitréenne de 0,08 %.

Une augmentation de la PIO > 10 mmHg ou > 30 mmHg par rapport à la valeur initiale ou la prise d'un antiglaucomateux au cours des 2 ans de l'étude a été observée chez 9 % des patients traités par ranibizumab + laser concomitant ou différé et 11 % dans le groupe laser seul.

Une hémorragie vitréenne a été observée chez 3 et 4 % des patients traités par ranibizumab + laser concomitant ou différé et chez 9 % des patients traités par laser seul.

Le pourcentage de patients opérés pour une chirurgie de la cataracte au cours des 2 ans a été de 12 % dans le groupe ranibizumab + laser concomitant, de 13 % dans le groupe ranibizumab + laser différé et de 12 % dans le groupe laser.

La fréquence des événements indésirables non oculaires a été similaire dans les différents groupes, en particulier, il n'y a pas eu d'augmentation des événements indésirables cardio- ou cérébrovasculaires dans les groupes ranibizumab + laser concomitant ou différé par rapport au groupe laser seul.

Au total, le profil de tolérance du ranibizumab chez les patients traités pour un œdème maculaire diabétique est similaire à celui observé chez ceux traités pour une DMLA excepté en ce qui concerne la survenue fréquente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) d'infections des voies urinaires observée uniquement chez les patients traités pour un œdème maculaire diabétique.

Le RCP précise que « les données de tolérance concernant le traitement de patients ayant un œdème maculaire dû au diabète de type 1 sont limitées. LUCENTIS (ranibizumab) n'a pas été étudié chez les patients ayant précédemment reçu des injections intravitréennes, ni chez les patients ayant des infections systémiques actives, une rétinopathie diabétique proliférante ou des pathologies oculaires concomitantes telles que décollement de la rétine ou trou maculaire. Il n'existe pas non plus de données concernant le traitement par LUCENTIS chez les patients diabétiques dont le taux d'HbA1c est supérieur à 12 % et ayant une hypertension non contrôlée.

Il n'existe pas de données concernant la tolérance du traitement chez les patients atteints d'œdème maculaire diabétique ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients en raison du risque potentiel d'événements thromboemboliques artériels après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). »

8.3.1.2 Avis du 19 septembre 2018¹⁹

Etude observationnelle LUMINOUS

L'étude LUMINOUS a été mise en place à la demande de l'EMA dans le cadre des mesures post-autorisation de mise sur le marché.

Cette étude d'une durée de 5 ans avait pour principaux objectifs de décrire la tolérance à long terme et l'efficacité du ranibizumab en vie réelle selon les pratiques cliniques locales dans toutes les indications de l'AMM (DMLA, OMD, OM-OBVR et OM-OVCR et NVC-MF). Les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques du traitement et la qualité de vie des patients en vie réelle pour ces indications.

Un total de 28 436 patients a été inclus dont 8 144 patients naïfs de traitement, 20 235 patients déjà traités par ranibizumab et 1759 patients déjà traités avec un autre traitement oculaire.

Les patients inclus étaient atteints majoritairement d'une DMLA :

- DMLA : 21 307 patients (74,9 %)
- OMD : 4 566 patients (16,1 %)
- OM-OBVR : 1 294 patients (4,6 %)
- OM-OVCR : 1 008 patients (3,5 %)
- NVC-MP : 261 patients (0,9 %)

Résultats de tolérance :

Pour l'ensemble des indications, le pourcentage d'yeux ayant eu un EI oculaire considéré comme lié au traitement a été 3,2 %. Il s'agissait principalement de douleur oculaire (0,6 %), augmentation de la PIO (0,6 %), hémorragie conjonctivale (0,5 %), corps flottants vitréens (0,5 %).

Pour l'ensemble des indications, le pourcentage de patients ayant eu un EI considéré comme lié au traitement a été très faible (0,9 %). Le plus fréquent a été un accident vasculaire cérébral (0,2 %). Les autres EI non-oculaires considérés comme liés au traitement ont eu une fréquence inférieure à 0,1 %.

8.3.2 Nouvelles données de tolérance

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

Le plan de gestion de risque européen de LUCENTIS (ranibizumab) (version 20.0 du 13 août 2019) prévoit le suivi et l'évaluation de tous les risques importants, identifiés ou potentiels, et des informations manquantes suivants :

Risques importants identifiés	Endophtalmie infectieuse Inflammation intraoculaire Détachement de la rétine et déchirure de la rétine Élévation de la pression intraoculaire
Risques importants potentiels	Altération du développement neurologique (rétinopathie du prématuré)
Informations manquantes	Visudyne (thérapie photodynamique avec vertéporfine) combinés au ranibizumab (Myopie forte) Effets à long-terme sur la progression de la maladie néovascularisation choroïdienne (autre que la DMLA néovasculaire) Tolérance à long-terme du ranibizumab dans le cadre de la rétinopathie du prématuré

Il convient de noter que depuis la dernière version du PGR de LUCENTIS (ranibizumab) évaluée par la Commission (version 17.0), les modifications suivantes ont été apportées au PGR :

- Suppression de risques importants identifiés : déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, cataracte traumatique et hémorragie vitréenne (PGR v17.0).
- Suppression de risques importants potentiels :
 - o PGR v17.0 : hypertension, hémorragie non-oculaire, glaucome et surdosage lié à l'injection de la totalité du volume contenu dans la seringue préremplie,
 - o PGR v17.1 : événements thromboemboliques.
- Ajout du risque important potentiel : altération du développement neurologique (rétinopathie du prématuré) (PGR v18.0).
- Ajout des informations manquantes : effets à long-terme sur la progression de la maladie néovascularisation choroïdienne (autre que la DMLA néovasculaire) (PGR v17.1), tolérance à long-terme du ranibizumab dans le cadre de la rétinopathie du prématuré (PGR v18.0).
- Suppression d'informations manquantes :
 - o PGR v17.0 : événements indésirables systémiques liés au traitement bilatéral et surdosage, tolérance à long terme (2 ans et plus), patients instables sur le plan systémique (OMD), patients de plus de 75 ans (OMD), origines ethniques autres que caucasienne (OMD et occlusions veineuses rétiniennes), formation d'anticorps intraoculaires, effets à long-terme sur la progression de la maladie (myopie forte),
 - o PGR v.17.1 : événements indésirables liés à une utilisation hors indication, y compris événements indésirables locaux systémiques potentiels liés à l'utilisation hors indication chez l'enfant,
 - o PGR v19.1 : effet potentiel de l'arrêt des injections périodiques d'anti VEGF sur la rétinopathie diabétique (OMD).

8.3.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues des PSUR couvrant la période du 06 octobre 2016 au 05 octobre 2020 (PSUR 14 et 15).

L'exposition totale à LUCENTIS (ranibizumab) dans le monde a été estimée à 7 330 196 patients-années toutes indications confondues.

Au cours de la période considérée, le PRAC (« Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ») a demandé un suivi des événements : dissections artérielles et anévrismes, angioœdèmes et occlusion de l'artère rétinienne. Après l'analyse de ces événements, aucune relation causale n'a été

établie entre les l'administration intravitréenne de LUCENTIS (ranibizumab) et la survenue d'anévrismes ou de dissections artérielles.

8.3.2.3 Données issues du RCP

Les modifications du RCP de LUCENTIS (ranibizumab) concernent essentiellement l'ajout d'informations relatives aux deux nouvelles indications (le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante et le traitement de la rétinopathie du prématuré).

8.3.2.4 Autres données de tolérance

Voir les résultats de l'étude observationnelle BOREAL-OMD au chapitre 8.4.

08.4 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT

8.4.1 Rappel des données de l'étude BOREAL-OMD précédemment examinées par la Commission (avis du 2 décembre 2015 et du 19 septembre 2018)

8.4.1.1 Observatoire BOREAL

En réponse à la demande de la Commission dans son avis du 22 juin 2011¹, le laboratoire a fourni les résultats finaux du volet transversal (Observatoire) de l'étude post-inscription BOREAL-OMD, dont l'objectif était d'évaluer la place de LUCENTIS (ranibizumab) dans la prise en charge de la pathologie. Ces résultats ont été examinés par la Commission dans son avis du 2 décembre 2015. Au total, 918 patients ont été inclus dans l'observatoire BOREAL-OMD par 108 ophtalmologistes spécialistes de la rétine.

L'ensemble de ces patients a permis de sélectionner 1 321 yeux éligibles (yeux atteints d'OMD avec baisse d'acuité visuelle et MAVC $\leq 5/10$, soit ≤ 70 lettres ETDRS, le jour de l'inclusion) avec une MAVC moyenne à l'inclusion de 53,5 lettres. L'OMD et la baisse d'acuité visuelle secondaire à l'OMD avaient été diagnostiqués depuis plus de 6 mois pour plus de la moitié des yeux et 854 yeux (65 %) avaient déjà reçu un traitement antérieur pour le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à l'OMD. Les formes diffuses étaient prépondérantes (61,8 % des yeux OMD éligibles), les formes focales représentant 22,0 % des cas et les formes mixtes 16,0 %.

La prise en charge prescrite à l'inclusion dans l'étude, pour les yeux OMD éligibles prétraités comme pour ceux naïfs de traitement, était principalement un anti-VEGF pour environ 50 % des yeux et la surveillance seule pour environ 40 % des yeux, alors que la corticothérapie intravitréenne et le laser maculaire ne concernaient que quelques patients.

La prescription de LUCENTIS (ranibizumab) paraît donc importante comparée à celle du laser qui était le traitement de référence. L'anti-VEGF prescrit était le LUCENTIS (ranibizumab) dans quasiment tous les cas (> 97 %). A noter qu'EYLEA (aflibercept), l'autre anti-VEGF disponible dans cette indication a été très peu prescrit dans la mesure où cette spécialité n'était pas encore remboursable dans cette indication au moment de l'étude, de même que l'implant de dexaméthasone OZURDEX.

Cette forte proportion d'yeux traités par anti-VEGF pourrait s'expliquer par l'inclusion de patients ayant un OMD sévère avec des formes diffuses plus fréquentes pour des acuités visuelles $\leq 5/10$.

Dans la prise en charge de la baisse visuelle secondaire à un OMD, le contrôle de la glycémie et de la pression artérielle sont des prérequis à la mise sous traitement or les valeurs d'hémoglobine glyquée et de pression artérielle sont manquantes pour une proportion importante de patients (25 % et 58,9 % respectivement), ce qui laisse supposer, qu'en pratique, la normalisation de la glycémie et de la pression artérielle ne sont pas systématiques avant la mise sous traitement, en particulier pour débiter un traitement par LUCENTIS (ranibizumab).

En conclusion, la proportion d'yeux traités par anti-VEGF est importante y compris pour les yeux naïfs de traitement. Une explication pourrait être l'inclusion de formes plus sévères, donc de formes diffuses plus fréquentes. Il existe cependant, un doute sur la pertinence et l'exhaustivité des données recueillies. Les conditions de prescription de LUCENTIS (ranibizumab) semblent respectées pour la majorité des yeux inclus dans cette étude, toutefois les données manquantes sont nombreuses, que ce soit pour le contrôle de la glycémie (environ un quart de cas) et de la pression artérielle (près de

deux tiers de cas), ce qui suggère le non-respect des conditions de prescription pour un grand nombre de patients. De plus, la représentativité des médecins et des patients inclus dans l'étude n'est pas assurée.

8.4.1.2 Suivi de la cohorte BOREAL-OMD (résultats après 12 mois de suivi)

En réponse à la demande de la Commission dans son avis du 22 juin 2011¹, le laboratoire a fourni les résultats obtenus après 12 mois de suivi de la cohorte prospective de l'étude post-inscription BOREAL-OMD. Ces résultats ont été examinés par la Commission dans son avis du 19 septembre 2018. Seuls les résultats à 12 mois correspondant à l'analyse principale sont décrits ci-après (voir les résultats définitifs à 36 mois au paragraphe « 8.4.2 Nouvelles données : résultats à 36 mois de la cohorte BOREAL-OMD »).

► Méthode

Référence	Suivi de la cohorte de l'étude observationnelle BOREAL-OMD Résultats après un suivi de 12 mois
Objectif principal de l'étude	Evaluer en pratique courante l'évolution de l'acuité visuelle à 12 mois par rapport à l'inclusion des patients débutant un traitement par ranibizumab pour une baisse de l'acuité visuelle due à l'OMD.
Objectifs secondaires	Les principaux objectifs secondaires étaient de décrire : <ul style="list-style-type: none"> - l'évolution de l'acuité visuelle sur 36 mois des patients débutant un traitement par ranibizumab pour une baisse de l'acuité visuelle due à un OMD ; - les caractéristiques des patients traités par ranibizumab dans la baisse de l'acuité visuelle due à un OMD ; - les conditions d'utilisation du ranibizumab dans la baisse de l'acuité visuelle due à un OMD sur une période de 36 mois (fréquences des injections du ranibizumab, motifs de retraitement et de non-retraitement par ranibizumab, traitements autres que le ranibizumab) ; - l'évolution de l'épaisseur de la zone centrale de la rétine sur 36 mois ; - l'évolution de la qualité de vie sur 36 mois ; - les facteurs prédictifs de l'évolution de l'acuité visuelle des patients traités par ranibizumab dans cette indication ; - la tolérance.
Type de l'étude	Etude observationnelle, nationale, non comparative, multicentrique chez des adultes atteints d'OMD. Il était prévu de suivre les patients pendant 36 mois.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : du 18 décembre 2013 au 30 avril 2015 Fin du suivi à 36 mois le 1er août 2018 Etude réalisée dans 84 centres ayant recruté un total de 290 patients
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient débutant un traitement par ranibizumab pour une baisse de l'acuité visuelle due à un OMD ; - Patient diabétique de type 1 ou 2 ; - Patient âgé de 18 ans ou plus ; - Patient ayant signé le formulaire de participation
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient refusant de participer ; - Patient déjà inclus dans la Cohorte OMD (pour l'autre œil) ; - Patient résidant hors France métropolitaine ; - Patient participant à un essai thérapeutique en ophtalmologie, diabétologie ou sur l'hypertension artérielle.
Critères de sélection des centres	Cette étude a été réalisée auprès d'un échantillon d'ophtalmologues spécialistes de la rétine (rétinologues) libéraux et hospitaliers. Le recrutement des médecins a été réalisé à partir d'un fichier national des professionnels concernés issu du fichier OneKey de la société CEGEDIM. Les médecins participants sont les médecins ayant accepté de participer à l'étude et ayant retourné un contrat de participation signé et valide.
Schéma de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion, de façon prospective, sur une durée de 16 mois, de tous les patients éligibles et pour lesquels un traitement par ranibizumab était instauré pour une baisse de l'acuité visuelle secondaire à un OMD - Instauration du traitement et retraitement individualisé à l'appréciation de l'ophtalmologue - Recueil des données aux mois 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 et 36

Traitement étudié	LUCENTIS (ranibizumab) 0,5 mg en injection intravitréenne (IVT)
Critère de jugement principal	Evolution moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 12 mois par rapport à l'inclusion
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Evolution de la MAVC sur 36 mois en lettres ETDRS - Pourcentage de patients atteignant une acuité visuelle \geq 70 lettres - Pourcentage de patients ayant gagné ou perdu au moins 10 lettres (2 lignes de lecture) ou 15 lettres (3 lignes de lecture) - Evolution de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) à 36 mois (en μm) - Nombre de visites de suivi à 36 mois - Nombre d'injections à 36 mois - Motifs d'interruptions du traitement par le ranibizumab - Pourcentage de patients ayant changé leur traitement (utilisation d'autres traitements que le ranibizumab), - Qualité de vie (score NEI-VFQ25 et score HUI-3)
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon a été calculée sur la base des résultats de l'étude randomisée comparative RESTORE dans laquelle la modification moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion a été de 6,8 lettres avec un écart-type de 8,3 (ratio écart-type/moyenne = 1,2).</p> <p>Ainsi, il a été calculé qu'un échantillon de 690 patients permettrait, avec une puissance de 80 %, d'évaluer une modification moyenne de la MAVC de 10 lettres à 12 mois par rapport à l'inclusion, avec une précision relative de l'ordre de 10 %, en anticipant un taux d'attrition potentiel de 20 %.</p> <p>En raison du lent recrutement, la précision a été recalculée pour un échantillon estimé de 242 patients : cette taille d'échantillon a entraîné une modification dans la précision de $\pm 0,7$ lettres à $\pm 1,0$ lettres, n'impactant pas de manière significative l'objectif principal.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>L'analyse statistique a été réalisée après le gel de la base de données, avec le logiciel SAS® (SAS Institute, version 9.4, North Carolina, USA).</p> <p>L'analyse principale des données a été réalisée sans imputation des données manquantes. Une analyse secondaire avec imputation des données manquantes a été réalisée pour la description des critères d'évaluation relatifs à la MAVC à 12, 24 et 36 mois de suivi ainsi que pour la recherche des facteurs prédictifs de l'évolution de la MAVC à 12 mois de suivi en utilisant la méthode d'imputation LOCF (« Last Observation Carried Forward ») et la méthode d'imputation multiple basée sur un algorithme « Monte Carlo Markov Chain » (MCMC).</p>

► Résultats après un suivi de 12 mois

Effectif

Un total de 290 patients a été inclus par 84 ophtalmologues. Les données à 12 mois étaient disponibles pour 242 patients (34 patients sans données ophtalmologiques, 2 perdus de vue, 5 arrêts d'étude et 7 patients décédés).

Caractéristiques des patients inclus

Les patients étaient âgés de 66,1 ans en moyenne, principalement des hommes (56,6 %). Pour 43,8 % des patients, l'ancienneté du diagnostic était $>$ 6 mois et 32,2 % avaient un diagnostic $<$ 1 mois. L'atteinte était bilatérale pour 66,5 % des patients. La MAVC moyenne de l'œil/des yeux étudiés à l'inclusion était de $59,2 \pm 15,0$ lettres ETDRS. L'épaisseur centrale de la rétine moyenne était de 457 ± 144 μ m.

La majorité des patients (86,8 %) n'avaient pas d'antécédents de traitements oculaires. Chez les patients ayant des antécédents de traitements oculaires (13,2 %), 75,0 % d'entre eux avaient eu un seul traitement, 18,8 % avaient eu 2 traitements et 3,1 % avaient eu 3 traitements.

Les traitements oculaires antérieurs reçus étaient : laser maculaire (8,3 %), triamcinolone (3,3 %), AVASTIN (bevacizumab) (2,5 %), OZURDEX (dexaméthasone) (1,7 %).

Résultats sur le critère de jugement principal

Après 12 mois de suivi, la MAVC moyenne a été de 67,2 lettres (valeur de MAVC disponible pour 205 patients), soit une augmentation de +7,5 lettres par rapport à l'inclusion.

Le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres à 12 mois par rapport à l'inclusion a été de 29,8 % et le pourcentage de patients ayant eu une perte ≥ 10 lettres était de 7,8 %.

Critères de jugement secondaires

Épaisseur centrale de la rétine (ECR) :

L'ECR moyenne à 6 mois était de $360 \pm 151 \mu\text{m}$, soit une diminution de $-109 \pm 122 \mu\text{m}$ par rapport à l'inclusion.

Elle était de $340 \pm 117 \mu\text{m}$ à 12 mois, soit une diminution de $-125 \pm 147 \mu\text{m}$ par rapport à l'inclusion.

Qualité de vie :

Les données de vision fonctionnelle et de qualité de vie n'ont pas montré de variation notable à 12 mois par rapport à l'inclusion : le score VFQ-25³⁴ moyen est passé de 66,6 points à l'inclusion à 68,0 points à 12 mois (augmentation moyenne de +1,5 point) et le score HUI-3³⁵ est passé de 0,69 à 0,70 sur cette même période (augmentation moyenne de +0,02).

Données sur le suivi des patients et les modalités de traitement

Au cours des 12 mois de suivi, les patients ont eu en moyenne 13,4 visites (visite d'inclusion comprise) et tous avaient eu au moins un examen ophtalmologique de suivi (moyenne de 6,8 examens par œil).

La dose de LUCENTIS (ranibizumab) reçue a été de 0,5 mg pour tous les patients pour lesquels l'information était disponible (2 données manquantes).

La majorité des patients (83,9 %) ont reçu en moyenne 3 injections de LUCENTIS (ranibizumab) au cours des 3 premiers mois de suivi et 5,1 au cours des 12 mois de suivi. A 12 mois, 28,1 % des patients avaient reçu plus de 6 injections. Le délai moyen entre les injections a été de 36,5 jours pour les 3 premières injections et de 55,8 jours pour les injections suivantes.

Au cours des 12 mois de suivi, 201 patients (83,1 %) ont interrompu le traitement par LUCENTIS (ranibizumab), les principales raisons étant la stabilisation de la MAVC maximale atteinte (27,9 %), une absence d'amélioration de la MAVC (13,4 %), la résolution de l'œdème maculaire (12,8 %), une régression de l'œdème maculaire (11,4 %) et le changement de traitement (11,4 %). Onze patients (5,5 %) ont interrompu le traitement en raison d'un EI.

D'autres traitements oculaires ont été utilisés pour 109 patients (45,0 %) au cours des 12 mois de suivi. Il s'agissait de laser à photocoagulation panrétinienne (22,3 %), d'OZURDEX (dexaméthasone) (11,2 %), d'EYLEA (aflibercept) (9,1 %), de laser maculaire (5,8 %), d'une vitrectomie (2,1 %), d'AVASTIN (bevacizumab) (1,7 %), de la triamcinolone (0,4 %) et d'autres traitements (12,4 %).

8.4.2 Nouvelles données : résultats après 36 mois de suivi de la cohorte BOREAL-OMD

Le laboratoire a fourni les résultats finaux après 36 mois de suivi de la cohorte prospective de l'étude post-inscription BOREAL-OMD, qui avait pour objectif d'évaluer en pratique courante l'efficacité et la tolérance du ranibizumab, chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à l'OMD et débutant un traitement par ranibizumab, dans la pratique clinique courante en France.

8.4.2.1 Méthode

La méthode est rappelée dans la rubrique ci-dessus « 8.4.1.2 suivi de la cohorte BOREAL-OMD (résultats à 12 mois de suivi) »

³⁴ VFQ-25 : il s'agit d'un score qui évalue notamment l'influence de la vision, chez les personnes ayant une déficience visuelle, sur différentes dimensions de la qualité de vie telles que le bien-être émotionnel et le fonctionnement social (score de 0 à 100 où 100 représente le meilleur fonctionnement possible)

³⁵ HUI-3 : échelle d'évaluation coût-utilité couvrant 8 domaines (vision, audition, parole, déplacement, dextérité, émotion, cognition et douleur). La valeur de ce score est comprise entre - 0,36 (état de santé ressenti pire que le décès, le décès étant codé 0) et 1 (état de santé parfait)

8.4.2.2 Résultats après un suivi de 36 mois

► Effectifs

Parmi les 290 patients inclus dans l'étude BOREAL, les données à 36 mois étaient disponibles pour 187 (64,5%) patients (52 perdus de vue, 27 décès, 8 sorties de l'étude et 16 patients n'avaient aucune donnée ophtalmologique à 36 mois) (cf. Figure 1).

A 36 mois de suivi, seulement 51,9 % des patients suivis (n = 97 patients) ont été traités exclusivement par ranibizumab. Les autres patients ont eu recours à un changement de traitement (essentiellement par aflibercept (20,9 %, n = 39) ou par dexaméthasone (26,7 %, n = 50)).

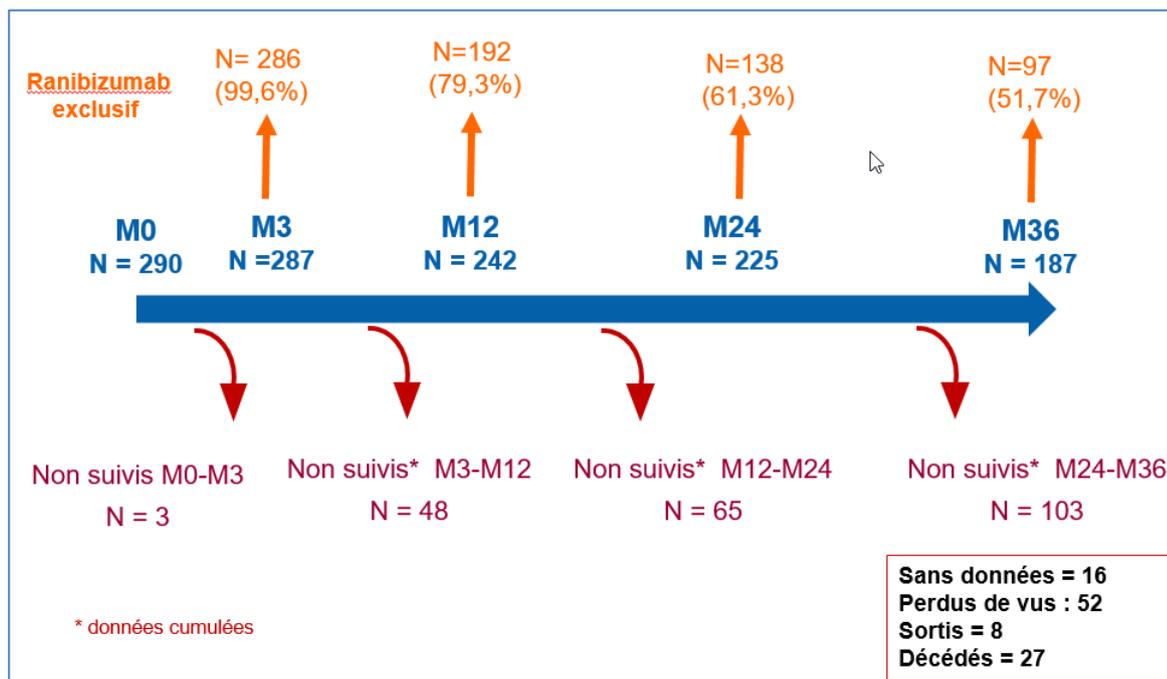


Figure 1 : Flux des patients

► Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques des patients suivis à 36 mois (n = 187) étaient similaires à celles de l'ensemble des patients inclus dans l'étude (N = 290) :

- âge moyen de 65,1 ans,
- ancienneté moyenne du diabète de 17,7 ans,
- diabète de type 2 pour 83,4 % des patients,
- OMD diagnostiqué depuis moins d'un mois pour 29,4 % des yeux et depuis plus de 6 mois pour 46,0 % des yeux,
- MAVC moyenne à l'inclusion de l'œil étudié de $60,2 \pm 14,3$ lettres,
- 31,4 % des patients avaient une MAVC ≥ 70 lettres (soit $\geq 5/10$) à l'inclusion

► Conditions d'utilisation de LUCENTIS (ranibizumab)

Fréquences des injections et visites de suivi

Le nombre moyen d'injections de ranibizumab reçus par œil étudié au cours des 36 mois de suivi a été de $7,6 \pm 5,2$ injections. Les patients ont eu en moyenne $24,4 \pm 7,9$ visites de suivi au cours des 36 mois de suivi (n = 187/290).

Parmi les 187 patients suivis pendant 36 mois, 84 % des patients ont reçu les trois premières injections dans un délai de 3 mois.

Le délai moyen entre les trois premières injections de ranibizumab a été de $30,9 \pm 5,4$ jours. Le délai entre les injections de ranibizumab après ces trois premières injections a augmenté progressivement jusqu'à un délai moyen de $80,7 \pm 111,2$ jours à la fin des 36 mois de suivi (médiane de 42 jours).

Interruption ou changement de traitement

Au cours des 36 mois de suivi, 178 yeux étudiés (95,2 %) ont eu au moins une interruption des injections de ranibizumab depuis l'injection d'inclusion.

Les principales raisons ayant motivé la première interruption ont été :

- MAVC maximale atteinte (28,1 %, n = 50)
- résolution ou régression de l'œdème maculaire (25,3 %, n = 45)
- absence d'amélioration de la MAVC (15,2 %, n = 27)
- œdème maculaire persistant (7,9 %, n = 14)
- évènement indésirable (5,1 %, n = 9)

Parmi les 187 patients suivis jusqu'à 36 mois, 90 patients (48,1 %) ont reçu un autre traitement intravitréen après l'interruption du ranibizumab. Il s'agissait d'un traitement par dexaméthasone pour 26,7 % des patients (50 patients) et par aflibercept pour 20,9 % des patients (39 patients). Après le premier changement de traitement, 18 patients (9,6 %) ont reçu à nouveau du ranibizumab.

Traitements concomitants

Au cours des 36 mois de suivi, 24 patients (12,8 %) ont reçu au moins un traitement par laser maculaire, 63 patients (33,7 %) ont reçu au moins un traitement par photocoagulation panrétinienne, 12 patients ont bénéficié d'une vitrectomie (6,4 %) et 62 patients ont reçu au moins un traitement pour une comorbidité (cataracte ou autre).

► Efficacité

Rappel du critère de jugement principal : Evolution de la MAVC entre l'inclusion et 12 mois de suivi (cf. rubrique 8.4.1.2 Suivi de la cohorte BOREAL-OMD (résultats après 12 mois de suivi))

A l'inclusion, la MAVC moyenne était de $59,2 \pm 15,4$ lettres. Après 12 mois de suivi, la MAVC moyenne a été de $67,2 \pm 14,6$ lettres (n = 205), soit une variation moyenne de la MAVC de $+7,5 \pm 14,4$ lettres par rapport à l'inclusion.

Principaux critères de jugements secondaires

- Evolution de la MAVC entre l'inclusion et 36 mois de suivi

Après 36 mois de suivi, la MAVC moyenne a été de $64,2 \pm 20,1$ lettres (n = 164), soit une variation moyenne de la MAVC de $+4,1 \pm 19,9$ lettres par rapport à l'inclusion (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Evolution de la MAVC à 12 mois et 36 mois par rapport à l'inclusion

Evolution de la MAVC		Variation de la MAVC par rapport à sa valeur à l'inclusion
MAVC à l'inclusion (lettres)		
N (données manquantes)	290 (0)	
Moyenne \pm ET	$59,2 \pm 15,4$	
IC _{95%}	[57,4 ; 61,0]	
Médiane	65	
MAVC au 12^{ème} mois* (lettres)		Variation de la MAVC à 12 mois (lettres)
N (données manquantes)	205 (37)	205 (37)
Moyenne \pm ET	$67,2 \pm 14,6$	$+ 7,5 \pm 14,4$
IC _{95%}	[65,2 ; 69,2]	[5,5 ; 9,4]
Médiane	70	6,0
MAVC au 36^{ème} mois** (lettres)		Variation de la MAVC à 36 mois (lettres)
N (données manquantes)	164 (23)	164 (23)
Moyenne \pm ET	$64,2 \pm 20,1$	$+ 4,1 \pm 19,9$
IC _{95%}	[61,1 ; 67,3]	[1,0 ; 7,2]
Médiane	70	5,5

* Fenêtre de recueil \pm 45 jours (décision du Comité Scientifique du 17 mars 2016)

**Fenêtre de recueil \pm 90 jours (décision du Comité Scientifique du 26 avril 2018)

Deux analyses avec imputation des données manquantes ont été réalisées sur la variation moyenne de la MAVC, selon deux méthodes³⁶. Les résultats avec imputations des données manquantes ont été similaires à ceux obtenus pour l'analyse principale.

- Pourcentage des patients ayant gagné au moins deux lignes de lecture (≥ 10 lettres) ou 3 lignes de lecture (≥ 15 lettres)

Après 12 mois de suivi :

- 40,5 % (n = 83/205) ont gagné au moins deux lignes de traitement (≥ 10 lettres)
- 30,2 % (n = 62/205) ont gagné au moins 3 lignes de traitement (≥ 15 lettres).

Après 36 mois de suivi :

- 43,9 % (n = 72/164) ont gagné au moins deux lignes de traitement (≥ 10 lettres)
- 29,3 % (n = 48/164) ont gagné au moins 3 lignes de traitement (≥ 15 lettres).

- Pourcentage des patients ayant perdu au moins deux lignes de lecture (≥ 10 lettres) ou 3 lignes de lecture (≥ 15 lettres)

Après 12 mois de suivi :

- 7,8 % (n = 16/205) ont perdu au moins 2 lignes de lecture (≥ 10 lettres)
- 6,3 % (n = 13/205) ont perdu au moins 3 lignes de lecture (≥ 15 lettres)

Après 36 mois de suivi :

- 17,1 % (n = 28/164) des patients ont perdu au moins 2 lignes de lecture (≥ 10 lettres)
- 14 % (n = 23/164) ont perdu au moins 3 lignes de lecture (≥ 15 lettres).

- Pourcentage des patients ayant une MAVC ≥ 70 lettres (5/10)

Parmi les patients inclus dans l'étude, 31,4 % des patients avaient une MAVC ≥ 70 lettres (5/10) à l'inclusion. Après l'instauration d'un traitement par ranibizumab, la mesure de la MAVC a été ≥ 70 lettres :

- chez 57,1 % (n = 117/205) des patients suivis après 12 mois de traitement,
- chez 55,5 % (n = 91/164) des patients suivis après 36 mois de traitement.

- Paramètres rétinien

Parmi les 290 patients inclus dans l'étude, une mesure de l'épaisseur de la rétine (ECR) était disponible pour 267 patients à l'inclusion et 161 patients à 36 mois.

L'ECR moyenne est passée de $452 \pm 141 \mu\text{m}$ à l'inclusion à $335 \pm 119 \mu\text{m}$ après 36 mois de suivi soit une variation moyenne de $-127 \pm 138 \mu\text{m}$.

► Qualité de vie

La qualité de vie des patients inclus dans cette étude a été évaluée avec deux questionnaires standardisés :

- Questionnaire NEI VFQ-25 (« National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire ») pour déterminer le score global de vision fonctionnelle³⁷.

A l'inclusion, le score global de vision fonctionnelle moyen était de $66,5 \pm 12,3$. Le score global de vision fonctionnelle moyen est resté globalement constant au cours du suivi et a été de $67,6 \pm 13,1$ à 36 mois (mesure réalisée chez 102 patients).

- Questionnaires HUI-3 (« Health Utilities Index ») : à l'inclusion, le score global moyen HUI-3 était de $0,69 \pm 0,3$. Au cours du suivi, ce score est resté constant et a été de $0,79 \pm 0,23$ à 36 mois (mesure réalisée chez 71 patients).

³⁶ Selon la méthode Last Observation Carried Forward (LOCF) et la méthode d'imputation multiple basée sur un algorithme Monte Carlo Markov Chain.

³⁷ VFQ-25 : il s'agit d'un score qui évalue notamment l'influence de la vision, chez les personnes ayant une déficience visuelle, sur différentes dimensions de la qualité de vie telles que le bien-être émotionnel et le fonctionnement social (score de 0 à 100 où 100 représente le meilleur fonctionnement possible)

► Equilibre glycémique et tensionnel

Au vu du faible nombre de mesures non effectuées dans la fenêtre de recueil pour les variables concernées (PAS/PAD et HbA1c), ces données n'ont pas été présentées dans le rapport de l'étude.

► Tolérance

La tolérance a été analysée chez les 290 patients inclus dans cette étude. Parmi ces patients, 176 ont eu au moins un événement indésirable (EI) et un total de 472 EI a été rapporté.

Le pourcentage des patients ayant eu au moins un EI jugé lié au traitement par ranibizumab, ou à la technique d'IVT a été de 23,1 % (67 patients) : 32 patients (11 %) ayant eu au moins un EI jugé lié au ranibizumab et 37 patients (12,8 %) ayant eu au moins un EI jugé lié à la technique d'IVT.

Evénements indésirables jugés liés au ranibizumab

Un total de 36 EI a été rapporté chez 32 patients au cours des 36 mois de suivi. Parmi lesquels, 11 EI graves (10 patients) et 25 EI non graves (23 patients).

Les EI les plus fréquents ont été une inefficacité médicamenteuse chez 15 patients (ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement par ranibizumab chez 11 d'entre eux), des affections vasculaires chez 6 patients (crise aiguë d'hypertension, hypertension et phlébite) et des affections oculaires chez 2 patients (perforation maculaire, trouble vasculaire rétinien).

Les EI graves ont été des affections systémiques, dont 2 crises aiguës d'hypertension, une hypertension, un infarctus du myocarde, une épistaxis et un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible et des troubles oculaires : une perforation maculaire et un trouble vasculaire rétinien. Par ailleurs, une occlusion artérielle coronaire et une urétérolithiase ont été rapportées chez un même patient, et une hémorragie du vitré associée à une inefficacité médicamenteuse (non grave) ont été rapportées pour un autre patient. Aucun de ces effets n'a eu d'issue fatale.

Evénements indésirables jugés lié à la technique d'injection intravitréenne

Un total de 59 EI a été rapporté chez 37 patients au cours de l'étude. Parmi lesquels, 7 EI graves (6 patients) et 52 EI non graves (31 patients).

Les EI les plus fréquents ont été des troubles oculaires chez 25 patients (douleur oculaire, hémorragie conjonctivales, gêne oculaire, hypertonie oculaire et hémorragie du vitré).

Les EI graves ont été 2 hémorragies du vitré, une amaurose, une cataracte, une perforation maculaire et, un décollement du vitré associé à une hémorragie chez un même patient.

Décès

Un total de 30 décès (10,3 %) a été rapporté au cours des 36 mois de l'étude BOREAL OMD. La cause des décès dans BOREAL-OMD sur 36 mois a été précisée pour 24 des 30 patients décédés. Pour les 6 autres patients, la cause des décès n'a pas pu être précisée par manque d'information. La majorité des décès avait une cause cardiovasculaire (n = 11/24). Aucun événement indésirable fatal n'a été relié au ranibizumab ou à la technique d'injection du produit selon le laboratoire.

08.5 Résumé & discussion

Lors de l'évaluation initiale de LUCENTIS (ranibizumab)¹, la Commission de la Transparence avait octroyé à LUCENTIS 10 mg/ml (ranibizumab) un **service médical rendu important dans un périmètre d'indication limité** au traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) :

- en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula,
- chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et
- chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Le service médical rendu avait été considéré **insuffisant dans les autres cas**.

La Commission avait également demandé au laboratoire de fournir des données complémentaires, en vie réelle, sur l'efficacité et la tolérance à long terme, de décrire les conditions de mise sous traitement et les conditions d'utilisation de cette spécialité.

Pour répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a mis en place l'étude post-inscription BOREAL-OMD. Cette étude comporte deux volets :

- une **étude transversale** ou **observatoire** BOREAL-OMD, afin d'évaluer la place de LUCENTIS (ranibizumab) dans la prise en charge de la pathologie ; les résultats de cette étude ont été examinés dans l'avis du 2 décembre 2015 ;
- une **cohorte prospective** ou cohorte BOREAL-OMD afin d'évaluer l'évolution de l'acuité visuelle à moyen et long terme (12 à 36 mois) des patients débutant un traitement par LUCENTIS (ranibizumab) pour une baisse d'acuité visuelle due à un OMD et de décrire les modalités d'utilisation du traitement et de suivi. Les résultats à 12 mois ont été examinés par la Commission de la Transparence dans l'avis du 19 septembre 2018.

Le présent avis concerne la réévaluation de LUCENTIS (ranibizumab) qui s'appuie principalement sur les résultats finaux à 36 mois de suivi de la cohorte prospective BOREAL-OMD demandée par la Commission, ainsi que sur les données actualisées d'efficacité et de tolérance.

► **Nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance**

Les résultats de la méta-analyse Cochrane publiée en 2018 et ayant évalué les anti-VEGF dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD, ont suggéré que le traitement par ranibizumab était plus efficace que la photocoagulation au laser en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres (critère de jugement principal) (RR = 2,76, IC_{95%} = [2,12 ; 3,59]).

Cette méta-analyse ne permet pas conclure sur la comparaison entre le ranibizumab 0,5 mg (LUCENTIS) et l'aflibercept (EYLEA) dans la mesure où 30 % des études avec le ranibizumab incluses dans cette méta-analyse ont été faites avec un dosage hors AMM de 0,3 mg pour le ranibizumab) et où aucune étude n'a comparé spécifiquement le ranibizumab 0,5 mg à l'aflibercept.

► **Rappel des conclusions de l'observatoire BOREAL-OMD**

Les résultats de l'observatoire BOREAL-OMD ont montré qu'environ la moitié des patients inclus étaient traités par les anti-VEGF : LUCENTIS (ranibizumab) était prescrit dans quasiment tous les cas (> 97 %). A noter qu'EYLEA (aflibercept), l'autre anti-VEGF disponible dans cette indication a été très peu prescrit dans la mesure où cette spécialité n'était pas encore remboursable dans cette indication au moment de l'étude, de même l'implant de dexaméthasone OZURDEX. Une explication pourrait être l'inclusion de formes plus sévères, donc de formes diffuses plus fréquentes. Il existe cependant, un doute sur la pertinence et l'exhaustivité des données recueillies. Les conditions de prescription de LUCENTIS (ranibizumab) semblent respectées pour la majorité des yeux inclus dans cette étude, toutefois les données manquantes sont nombreuses, que ce soit pour le type d'OMD traité (environ un tiers des cas), le contrôle de la glycémie (environ un quart de cas) et de la pression artérielle (près de deux tiers de cas), ce qui suggère le non-respect des conditions de prescription pour un grand nombre de patients. De plus, la représentativité des médecins et des patients inclus dans l'étude n'est pas assurée.

► **Résultats de l'étude post-inscription BOREAL-OMD après 36 mois de suivi**

L'étude BOREAL-OMD, étude française, observationnelle, multicentrique, avait pour objectif principal d'évaluer, en pratique courante, l'évolution de l'acuité visuelle à 12 mois par rapport à l'inclusion des patients débutant un traitement par ranibizumab pour une baisse de l'acuité visuelle due à un OMD.

Les principaux critères d'inclusion étaient : patient âgé de 18 ans ou plus ayant un diabète de type 1 ou 2 et une atteinte visuelle due à un OMD, débutant un traitement par LUCENTIS (ranibizumab). Le critère de jugement principal était l'évolution moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 12 mois par rapport à l'inclusion et l'évolution de la MAVC après 36 mois de suivi était un des critères de jugement secondaire.

Un total de 290 patients a été inclus dans la l'étude BOREAL et 84 ophtalmologues ont participé à l'étude. Les données après 36 mois de suivi étaient disponibles pour 187 patients (64,5 % de l'effectif initial).

✓ **Caractéristiques des patients traités**

Les caractéristiques des patients suivis à 36 mois (N = 187) étaient similaires à celles des patients inclus dans l'étude (N = 290), notamment le pourcentage de patients ayant un diabète de type 2 (83,4 %) et une acuité visuelle $\leq 5/10$ soit 70 lettres ETDRS.

Le critère d'acuité visuelle ($\leq 5/10$) pour la mise sous traitement par LUCENTIS (ranibizumab) a été respecté pour plus des deux tiers des patients (68,6 %).

Le pourcentage important de données manquantes pour les paramètres glycémiques et tensionnels ne permet pas de témoigner du bon contrôle du diabète à l'inclusion et au cours du suivi.

✓ **Conditions d'utilisation de LUCENTIS (ranibizumab)**

Les données en termes de nombre de visites au cours des 36 mois de l'étude ($24,4 \pm 7,9$ visites), de nombre d'injections ($7,6 \pm 5,2$ injections, 83,9 % ayant reçu en moyenne 3 injections au cours des 3 premiers mois) ainsi qu'en termes de délai entre les visites avec une augmentation progressive du délai après les 3 premières injections ($80,7 \pm 111,2$ jours à 36 mois de suivi), ont montré que le ranibizumab a été prescrit selon le schéma posologique recommandé dans le RCP, qui consiste à administrer le ranibizumab une fois par mois pendant au moins trois mois consécutifs. 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.

Après 36 mois de suivi, 51,9 % des yeux ont été traités uniquement par ranibizumab et 48,1 % ont reçu un autre traitement intravitréen après l'interruption du ranibizumab. Les principales raisons ayant motivé la première interruption du traitement par ranibizumab ont été l'atteinte de la MAVC maximale (28,1 %, n = 50), la résolution ou la régression de l'œdème maculaire (25,3 %, n = 45) ou une absence d'amélioration de la MAVC (15,2 %, n = 27).

✓ **Efficacité et tolérance à long terme**

Acuité visuelle

A l'inclusion, la MAVC moyenne était de $59,2 \pm 15,4$ lettres.

La variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion a été de $+7,5 \pm 14,4$ lettres après 12 mois de suivi et de $+4,1 \pm 19,9$ lettres (n = 164) après 36 mois de suivi, cette valeur étant inférieure au seuil de significativité clinique (5 lettres).

Après 36 mois de suivi, les pourcentages de patients ayant gagné au moins 2 lignes de lecture (≥ 10 lettres) et au moins 3 lignes de lecture (≥ 15 lettres) ont été respectivement de 43,9 % et 29,3 % versus 40,5 % et 30,2 % respectivement à 12 mois.

Le pourcentage de patients ayant une MAVC ≥ 70 lettres est passé de 31,4 % (n = 91/290) à l'inclusion à 55,5 % après 36 mois de suivi (n = 91/164).

Cependant, 17,1 % des patients suivis à 36 mois (n = 28) ont perdu au moins 2 lignes de lecture (≥ 10 lettres) et 14 % (n = 23) ont perdu au moins 3 lignes de lecture (≥ 15 lettres) versus 7,8 % et 6,3 % respectivement à 12 mois.

Tolérance

Le pourcentage des patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) jugé lié au traitement par ranibizumab, ou à la technique d'IVT a été de 23,1 % (67 patients) : 32 patients (11 %) ayant présenté au moins un EI jugé lié au ranibizumab et 37 patients (12,8 %) ayant présenté au moins un EI jugé lié à la technique d'IVT.

Les EI jugé lié au ranibizumab les plus fréquents ont été : une inefficacité médicamenteuse chez 15 patients (ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement par ranibizumab chez 11 d'entre eux), affections vasculaires chez 6 patients (crise aiguë d'hypertension, hypertension et phlébite) et affections oculaires chez 2 patients (perforation maculaire, trouble vasculaire rétinien).

Trente patients (10,3 %) sont décédés au cours de l'étude BOREAL-OMD.

✓ **Qualité de vie**

Les données de vision fonctionnelle et de qualité de vie évaluées avec les questionnaires NEI VFQ-25 et HUI-3 n'ont pas montré de variation notable à 36 mois par rapport à l'inclusion.

Discussion

Les résultats de l'étude observationnelle BOREAL-OMD ont montré que les critères de mise sous traitement de ranibizumab, en injection intravitréenne, sont globalement conformes au périmètre de remboursement retenu en termes d'acuité visuelle. Il est dommage que cette étude ne permette pas de disposer de données sur le type d'OMD afin de vérifier si, en pratique courante, les patients sont bien traités dans les formes diffuses ou proches de la macula, qui ne relèvent pas d'un traitement par photocoagulation au laser. Le schéma posologique préconisé par l'AMM a été respecté et les patients ont bénéficié d'un suivi régulier.

Les données d'efficacité ont montré une amélioration de l'acuité visuelle moyenne à 36 mois de suivi moindre que celle observée dans les études cliniques (+4,1 lettres dans l'étude BOREAL OMD, +8,0 lettres dans l'extension de l'étude RESTORE et +11,4 lettres dans l'étude RIDE). Cette variation de la MAVC à 36 mois de suivi est inférieure au seuil de significativité clinique de 5 lettres. Toutefois, les résultats montrent par ailleurs que des améliorations ≥ 10 lettres ou ≥ 15 lettres se sont maintenues chez plus d'un tiers des patients (40 % et 30 % respectivement) et que le pourcentage de patients dépassant le seuil de 70 lettres (5/10) a augmenté de 31,4 % à 55,5 % entre 12 à 36 mois.

Néanmoins, il convient de souligner les points suivants :

- on ne dispose pas des données concernant le type de l'OMD des patients inclus dans l'étude de cohorte BOREAL-OMD ;
- le nombre important de données manquantes concernant les paramètres témoignant du bon contrôle du diabète ;
- la nécessité du recours à un autre traitement (essentiellement par aflibercept ou par dexaméthasone) pour environ la moitié des patients ;
- l'absence d'amélioration des scores de qualité de vie tout au long du suivi malgré le traitement par ranibizumab.

Au total, les nouvelles données montrent que LUCENTIS (ranibizumab) est globalement utilisé conformément aux conditions de mises sous traitement définies pour le remboursement, confirment un niveau d'efficacité modeste à moyen terme de LUCENTIS (ranibizumab) dans la pratique clinique et ne permettent pas de mettre en évidence un impact supplémentaire de LUCENTIS (ranibizumab) sur la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux thérapeutiques disponibles.

En conséquence, LUCENTIS (ranibizumab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD).

08.6 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'optimisation de la prise en charge du diabète et de ses facteurs de risque (équilibre glycémique, tensionnel, lipidique et arrêt du tabac) sont un préalable à toute autre thérapeutique pour traiter la baisse visuelle due à un œdème maculaire diabétique. Le contrôle de la glycémie ainsi que celui de la tension artérielle, dans les limites requises par les sociétés savantes, sont indispensables dans le but de maîtriser la progression de la rétinopathie ou de l'OMD.

Parmi les autres types de prise en charge disponibles, la photocoagulation au laser focal, traitement de référence, s'adresse uniquement aux formes focales d'OMD situés à distance de la fovéa et éventuellement en cas d'OMD sévère atteignant la région centrale, lorsqu'il existe des diffusions à

partir de micro-anévrysmes accessibles au traitement par laser et que l'acuité visuelle est normale. Cette technique ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Le traitement médicamenteux comporte les anti-VEGF en injections intravitréennes [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et les corticoïdes en implant intravitréen (OZURDEX, dexaméthasone, et ILUVIEN, acétonide de fluocinolone). Les grands principes du traitement médicamenteux de l'OMD sont :

- traiter **précocement** pour ne pas laisser se chroniciser l'OMD (délai de 3 mois semble raisonnable) ;
- traiter **intensivement** : phase d'induction pour les anti-VEGF et réinjection dès le début de la récurrence pour OZURDEX (dexaméthasone) ;
- traiter de façon **persistante** : maintenir une pression thérapeutique prolongée durant au moins les 2 premières années.

Les anti-VEGF (ranibizumab LUCENTIS et aflibercept EYLEA) en injections intravitréennes sont des traitements de 1^{ère} intention lorsque la baisse visuelle est associée une forme diffuse d'OMD ou en cas de fuites proches du centre de la macula.

L'AMM d'OZURDEX (dexaméthasone) limite son utilisation d'une part, aux patients pseudophaques ou aux patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas, sous-populations dans lesquelles il est considéré comme un traitement de 1^{ère} intention, et d'autre part, aux patients ne répondant pas suffisamment à un traitement non-corticoïde, soit en traitement de 2^{ème} intention.

Pour les anti-VEGF, comme pour OZURDEX (dexaméthasone), la Commission recommande que ces traitements soient utilisés lorsque l'acuité visuelle est devenue inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

Dans les OMD chroniques, l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (ILUVIEN) est une option thérapeutique, en cas d'échec aux autres traitements, notamment aux anti-VEGF, à OZURDEX (dexaméthasone) et au laser, si la prise en charge du diabète est optimisée et en tenant compte de son profil de tolérance (risque de glaucome, cataracte).

L'OMD associé à une traction vitréo-maculaire est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie reste le traitement de choix. Cette forme d'OMD est rare : elle concernerait moins de 5 % des œdèmes³.

Selon les recommandations de la société européenne des spécialistes de la rétine EURETINA³⁸ (2017), les anti-VEGF sont indiqués en première intention dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD. EURETINA considère que le ranibizumab peut être utilisé comme les autres anti-VEGF chez les patients ayant une acuité visuelle initiale supérieure à 69 lettres ETDRS. Que l'aflibercept est un traitement de choix chez les patients ayant une acuité visuelle initiale inférieure à 69 lettres ETDRS. Il est précisé que le traitement par ranibizumab entraînera très probablement les mêmes résultats d'acuité visuelle après 2 ans de traitement que l'aflibercept, mais que l'effet sera atteint un peu plus lentement. Néanmoins, ces recommandations ont été établies à partir des résultats de l'étude réalisée par le DRCRnet (protocole T), ayant comparé le ranibizumab à une dose hors AMM de 0,3 mg (au lieu de 0,5 mg), l'aflibercept 2 mg selon un schéma non recommandé par l'AMM³⁹ et le bévécizumab 1,25 mg (hors AMM) dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD impliquant le centre de la macula. Par conséquent, les résultats de cette étude doivent être considérés avec prudence.

Selon les recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie³ (2016), le choix entre les deux anti-VEGF disponibles, ranibizumab ou aflibercept, sera laissé à la libre appréciation des

³⁸ Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F et col. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017;237:185–222.

³⁹ Injections intravitréennes mensuelles jusqu'à l'obtention d'une acuité visuelle de 20/20 ou plus avec une épaisseur centrale de la rétine inférieure au seuil d'éligibilité (250 µm) et pas d'amélioration ou de dégradation de la réponse aux 2 dernières injections. Une amélioration était définie par une amélioration de l'acuité visuelle d'au moins 5 lettres ou une diminution de l'épaisseur centrale de la rétine d'au moins 10 %. Une dégradation était définie par une diminution de l'acuité visuelle d'au moins 5 lettres et une augmentation de l'épaisseur centrale de la rétine d'au moins 10 %.

ophtalmologues prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison des deux traitements aux doses commercialisées en Europe.

Le choix entre anti-VEGF et corticoïdes pour traiter l'OMD fera intervenir non seulement des critères oculaires (caractère phaïque du patient, pseudophaïque, aphaïque, présence ou non d'un glaucome ou d'une hypertension oculaire, sévérité de la rétinopathie diabétique, acuité visuelle) mais aussi systémiques (antécédent récent de pathologie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire aiguë) et de terrain (âge, facilité de déplacement du patient, éloignement, possibilité de suivi régulier, etc.).

Chez les patients pseudophaïques, la prescription des corticoïdes dans le traitement de l'OMD devra être faite après information des patients sur le risque élevé de cataracte. La pression intra-oculaire devra être surveillée régulièrement.

Un algorithme de consensus international de prise en charge de l'OMD a été publié dans l'« European Journal of Ophthalmology »⁴⁰ pour guider les ophtalmologues dans leur choix de traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD. Le choix entre anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA)] et OZURDEX (dexaméthasone) dépend de nombreux critères :

- ophtalmologiques (antécédent de glaucome, statut du cristallin (phaïque ou pseudophaïque), biomarqueurs d'inflammation à l'OCT (points hyper réfléchifs, exsudats secs, décollement séreux rétinien) et antécédent de vitrectomie ;
- généraux (antécédent d'AVC ou d'infarctus) ;
- stade de la rétinopathie diabétique ;
- observance du patient a priori mauvaise ou visites mensuelles pendant le premier semestre impossible à honorer par le patient (à cause de difficulté de trajet, motivation, déni de la maladie, nombre de RDV trop important ...).

En cas d'inefficacité de traitement (amélioration de l'acuité visuelle inférieure à 5 lettres et/ou diminution de l'épaisseur maculaire centrale < 20 % ou si récurrence jugée trop fréquente), un changement d'un traitement à un autre peut être réalisé.

Place de LUCENTIS (ranibizumab) dans la stratégie thérapeutique :

LUCENTIS (ranibizumab), anti-VEGF, reste un traitement de **première intention** de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Le choix entre les anti-VEGF (ranibizumab LUCENTIS et aflibercept EYLEA) et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaïques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité [antécédent de glaucome ou d'hypertension oculaire, statut du cristallin (phaïque ou pseudophaïque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement.

⁴⁰ Kodjikian L, Bellocc D, Bandolet al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. European Journal of Ophthalmology 2019

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.

► La spécialité LUCENTIS (ranibizumab) est un médicament à visée curative de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD.

► Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

► Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'OMD qui engendre une baisse d'acuité visuelle et qui représente la première cause de cécité chez les patients de moins de 50 ans ;
- de la prévalence de l'OMD chez les diabétiques estimée à 3 % ;
- du besoin médical partiellement couvert dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD, notamment en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula qui ne peuvent bénéficier de la photocoagulation au laser ;
- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié au regard :
 - des résultats de la cohorte prospective de l'étude observationnelle BOREAL-OMD après 36 mois de suivi inférieurs au seuil de significativité clinique (de 5 lettres) et moindre que celle observée dans les études cliniques (+4,1 lettres dans l'étude BOREAL-OMD, +8,0 lettres dans l'extension de l'étude RESTORE et +11,4 lettres dans l'étude RIDE) mais compte tenu des améliorations ≥ 10 lettres ou ≥ 15 lettres qui se sont maintenues chez plus d'un tiers des patients (40 % et 30 % respectivement) et du pourcentage de patients dépassant le seuil de 70 lettres (5/10) passant de 31,4 % à 55,5 % entre 12 à 36 mois ;
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré en termes de qualité de vie, aspect particulièrement important dans cette maladie invalidante,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soin ou de vie du patient, notamment en termes de nombre de visites de suivi et d'injections.

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS (ranibizumab) 10 mg/ml, solution injectable reste important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Il reste insuffisant dans les autres cas.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée, et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable au remboursement dans les autres cas.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

- **Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée :**

Compte tenu :

- des résultats à long terme des études cliniques disponibles, en particulier ceux issus des études de phase III RESTORE (36 mois) ; gain d'acuité visuelle de +8,0 lettres et RIDE (48 mois); gain d'acuité visuelle de + 11,4 lettres suggérant le maintien de l'efficacité et du profil de tolérance du ranibizumab en injections intravitréennes chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD ;

mais considérant :

- les données de la cohorte prospective de l'étude observationnelle BOREAL-OMD suggérant, après 36 mois de suivi, une efficacité moindre dans la pratique courante (inférieure au seuil de pertinence clinique de 5 lettres), que celle observée dans les études cliniques de phase III RESTORE et RIDE (variation moyenne de la MAVC de +4,1 lettres dans l'étude BOREAL-OMD, +8,0 lettres dans l'extension de l'étude RESTORE et +11,4 lettres dans l'étude RIDE) ;
- l'absence de gain démontré en termes de qualité de vie ;
- l'absence d'études comparatives randomisées ayant comparé l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,5 mg (LUCENTIS) à celles de l'aflibercept (EYLEA) et de l'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX), à moyen et long terme ;

la Commission estime que LUCENTIS (ranibizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, comportant EYLEA (aflibercept) et OZURDEX (dexaméthasone), de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD chez l'adulte en cas formes diffuses ou de fuites proches du centre de la macula, lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

- **Dans les autres situations : sans objet**

010.3 Population cible

La population cible de LUCENTIS (ranibizumab) est limitée aux patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique (OMD) en cas de forme diffuse ou de fuites centrales et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Depuis le précédent avis, les prévalences du diabète et de l'OMD ont été actualisées.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France a été actualisée à 5,2 %² en 2019, soit, en se rapportant à la population générale française âgée de 18 ans et plus (données INSEE

2021⁴¹), une population de 2 752 413 patients. La prévalence de l'OMD chez les diabétiques a été estimée à 3 %³ soit 82 572 patients.

Environ 2/3 des patients auraient une baisse d'acuité visuelle associée (avis d'expert) soit 55 048 patients.

Environ la moitié aurait un bon équilibre glycémique (Etude Entred 2007-2010) soit 27 524 patients.

Environ la moitié des OMD sont diffus⁴² soit environ 13 762 patients.

Les OMD avec fuites centrales sont estimés d'après des avis d'expert à environ 10 000 patients.

Conclusion

La population cible de LUCENTIS (ranibizumab) dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation peut donc être estimée à environ **23 760 patients**. Il doit être également tenu compte du fait qu'un certain nombre de patients pourront être traités pour les deux yeux.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception.

⁴¹ Bilan démographique estimé au 1^{er} janvier 2021 (population âgée de 18 ans ou plus estimée à 52.931.014). Institut national de la statistique et des études économiques. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5007688?sommaire=5007726> [consulté le 29 avril 2021]

⁴² Romero P et al. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of Type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. J Diabetes Complications 2007; 21:172-80.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 23 juin 2021 Date d'adoption : 7 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>Lucentis 10 mg/ml, solution injectable</u> Boîte de 1 flacon de 0,23 ml avec aiguille-filtre (CIP : 34009 300 078 3 9) Boîte de 1 flacon de 0,23 ml (CIP : 34009 276 054 8 2) <u>Lucentis 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 1 seringue préremplie de 0,165 ml (CIP : 34009 276 711 9 7)
Demandeur	Novartis Pharma S.A.S.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>Date de l'AMM (procédure centralisée) : 22 janvier 2007</u> <u>Modification de l'AMM (procédure centralisée) :</u> 19/12/2007 : modification du conditionnement (flacon de 0,23 ml) 06/01/2011 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique 27/05/2011 : 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 04/07/2013 : extension d'indication au traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte 09/09/2013 : ajout d'une présentation en flacon sans aiguille-filtre, sans aiguille pour injection, ni seringue 24/10/2013 : ajout d'une présentation en seringue préremplie 04/09/2014 : harmonisation des posologies entre les différentes indications 12/12/2014 : ajout d'une présentation en flacon avec aiguille-filtre 14/11/2016 : extension d'indication dans les NVC secondaires à toute autre cause que la myopie forte ou la DMLA. 03/09/2019 : extension d'indication dans la rétinopathie du prématuré (RP) 21/09/2019 : extension d'indication dans rétinopathie diabétique proliférante (RDP) 12/12/2019 : Abrogation de l'AMM pour la présentation Flacon + kit d'injection (EU/1/06/374/001) 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
Code ATC	S01LA04