

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS

#### Arrêté du 26 novembre 2007 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : SJSS0771454A

La ministre de la santé, de la jeunesse et des sports et le ministre du budget, des comptes publics et de la fonction publique,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale ;

Vu l'arrêté du 8 décembre 1994 pris pour l'application de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables ;

Vu les arrêtés des 13 février 2001, 5 août 2003 et 3 février 2004 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;

Vu les avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour VISUDYNE figure en annexe II du présent arrêté.

**Art. 2.** – La fiche d'information thérapeutique relative à VISUDYNE qui figurait en annexe II de l'arrêté du 3 février 2004 susvisé est abrogée.

**Art. 3.** – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 26 novembre 2007.

*La ministre de la santé,  
de la jeunesse et des sports,*

Pour la ministre et par délégation :

*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,  
J.-P. VINQUANT*

*L'adjointe à la sous-directrice  
de la politique des pratiques  
et produits de santé,  
D. GOLINELLI*

*Le ministre du budget, des comptes publics  
et de la fonction publique,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,  
J.-P. VINQUANT*

#### ANNEXE I

Pour la spécialité citée ci-dessous, les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement sont les suivantes :

Visudyne est indiquée dans le traitement :

- des patients atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovolaire à prédominance visible ; ou :

– des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

CODE CIP	PRÉSENTATION
355 307-6	VISUDYNE 15 mg (vertéporfine), poudre pour solution pour perfusion en flacon (B/1) (laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS).

Cette spécialité est prescrite conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant en annexe II.

## A N N E X E II

### FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE *VISUDYNE (vertéporfine)*

(Laboratoires Novartis Pharma SAS)

#### I. – CARACTÉRISTIQUES PRINCIPALES

##### Présentation :

Visudyne 15 mg, vertéporfine, poudre pour perfusion IV. Boîte de 1 flacon de 10 ml. AMM : 5 juin 2007.

##### Principe actif et mode d'action :

La vertéporfine est un dérivé d'une benzoporphyrine (BDP-MA) qui se fixe sélectivement sur l'endothélium choroïdien. C'est un agent photosensibilisant qui, après activation par la lumière, provoque l'occlusion des néovaisseaux choroïdiens.

##### Conditions de prescription :

Liste I.

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.

C'est un produit d'utilisation réservée aux ophtalmologistes, administré en perfusion à la seringue électrique au cours d'un acte de photocoagulation choroïdienne par lumière laser spécifique.

#### II. – CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE (1)

##### Indications prises en charge :

Traitement des patients atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire à prédominance visible ; ou

Traitement des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

##### Médicament d'exception.

Taux de remboursement : 100 %.

(1) Avis de la Commission de la transparence du 29 novembre 2006.

#### III. – ÉVALUATION DU SERVICE MÉDICAL RENDU (SMR) ET DE L'AMÉLIORATION DU SERVICE MÉDICAL RENDU (ASMR)

##### SMR :

Dans le traitement des patients atteints de DMLA ayant une NVC rétrofovéolaire à prédominance visible le rapport efficacité/effets indésirables de la vertéporfine est modéré mais Visudyne apporte un service médical rendu important en raison de la gravité de la DMLA, pathologie qui évolue vers la cécité.

Dans le traitement des patients ayant une NVC rétrofovéolaire due à la myopie forte, le rapport efficacité/effets indésirables de la vertéporfine est modeste mais Visudyne apporte un service médical rendu important en raison de la gravité de la pathologie qui évolue vers la cécité.

##### ASMR :

Lors de l'évaluation initiale de Visudyne dans les indications :

- DMLA avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible ;
- NVC rétrofovéolaire due à la myopie forte,

la commission avait considéré que Visudyne apportait une amélioration du service médical rendu majeure (niveau I) car, malgré la quantité d'effet modérée observée dans les études cliniques, un apport thérapeutique important était attendu pour ce premier traitement disponible dans la prise en charge des patients relevant de ces indications.

La commission considère aujourd'hui qu'aucune nouvelle donnée clinique, ni l'expérience acquise sur ce traitement depuis sa commercialisation, ne permettent de confirmer ce niveau initial d'amélioration du service médical rendu (attendu), et réévalue son niveau comme modéré (ASMR III) dans chacune de ces indications et ceci malgré l'absence d'alternative thérapeutique dans le cas des NVC rétrofovéolaires dues à la myopie forte.

## IV. – PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

### 1. *Stratégie thérapeutique de référence*

Dans le traitement des formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser ne s'adresse qu'aux formes extrafovéolaires. En présence de NVC rétrofovéolaire, la photocoagulation par laser n'est pas possible et d'autres traitements peuvent être utilisés.

Le traitement par photothérapie dynamique utilisant la vertéporfine (Visudyne) comme agent photosensibilisant a été le premier traitement disponible pour traiter les lésions rétrofovéolaires. Depuis la mise sur le marché de Visudyne, l'efficacité d'anti-VEGF administrés en injections intravitréennes a été reconnue dans le traitement de la DMLA exsudative : pégaptanib, ranibizumab et bévacizumab. Actuellement, seuls le pégaptanib (Macugen) et le ranibizumab (Lucentis) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire (humide, exsudative) de la DMLA ». Un autre anti-VEGF, le bévacizumab (Avastin), est utilisé en dehors du cadre de son AMM.

Il n'existe pas à ce jour de recommandations sur la stratégie thérapeutique du traitement de la DMLA exsudative.

Visudyne a une indication plus étroite que celles de Macugen et de Lucentis ; en particulier, Visudyne n'est pas indiqué dans les DMLA avec NVC occultes.

Visudyne n'a pas été comparé à Macugen, cependant les résultats suggèrent que ces deux traitements ont une efficacité du même ordre.

En revanche, Visudyne a été comparé à Lucentis chez des patients atteints de DMLA avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible. Lucentis a été supérieur à Visudyne (injections mensuelles) en termes de ralentissement de la perte d'acuité visuelle et de gain d'acuité visuelle : un pourcentage de patients ayant un gain d'acuité visuelle d'au moins 15 lettres sur l'échelle ETDRS a été observé chez 40,3 % contre 5,6 % avec Visudyne (patients traités par injections mensuelles).

En ce qui concerne les anti-VEGF, bien que les résultats des études *versus* placebo (injections intravitréennes simulées) suggèrent une meilleure efficacité de Lucentis par rapport à Macugen, il n'existe pas à ce jour de données comparatives directes.

Dans le traitement des NVC rétrofovéolaires dues à la myopie forte, la photocoagulation par laser n'est pas recommandée et seule la photothérapie dynamique par vertéporfine est actuellement validée.

### 2. *Place de la photothérapie dynamique par vertéporfine*

Visudyne est un traitement de première intention dans la prise en charge thérapeutique de la DMLA exsudative avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible. Cependant, en l'absence de consensus, les experts proposent une approche au cas par cas en tenant compte non seulement de la caractérisation des lésions néovasculaires (angiographie, tomographie à cohérence optique), de leur topographie et des contre-indications éventuelles, mais aussi de la capacité des patients à accepter le traitement par Visudyne, Macugen ou Lucentis.

Visudyne est le seul traitement disponible pour traiter les NVC dues à la myopie forte.

## V. – UTILISATION PRATIQUE

### 1. *Conditions de prescription et de mise sous traitement*

#### Conditions de prescription :

Visudyne ne doit être utilisé que par des ophtalmologistes expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une DMLA ou une myopie forte.

#### Critères de mise sous traitement :

Lorsque le diagnostic de DMLA est établi, la mise sous traitement concerne les patients ayant une forme exsudative avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible : plus de 50 % des lésions sont constitués de néovaisseaux visibles, la surface des NVC visibles plus celle des NVC occultes représentent au moins 50 % de la surface totale de la lésion, la dimension linéaire maximale de la lésion totale est  $\leq 9$  surfaces papillaires et l'acuité visuelle corrigée est comprise entre 1/10 et 5/10 inclus ;

Les patients dont l'acuité visuelle corrigée est comprise entre 2/10 et 4/10 inclus, mesurée sur l'échelle ETDRS (entre 50 et 65 lettres), et/ou dont la surface de la lésion ne dépasse pas 4 surfaces papillaires, seraient susceptibles de bénéficier plus particulièrement du traitement par Visudyne.

Chez les patients dont le diagnostic de NVC consécutive à une myopie forte est établi, les lésions néovasculaires doivent être rétrofovéolaires, visibles ou occultes, leur surface doit être  $\geq 50$  % de la lésion totale dont la plus grande dimension linéaire doit être  $< 5\ 400\ \mu\text{m}$ , l'acuité visuelle est  $\geq 2,5/10$ .

La mise sous traitement peut concerner également des patients dont l'acuité visuelle de l'œil atteint est inférieure aux acuités précitées, dans les cas suivants :

- l'œil traité présente une cause surajoutée majorant la perte visuelle : trouble important des milieux, hémorragie centrale, exsudat central ;
- la baisse d'acuité visuelle documentée remonte à moins d'un mois ;

- l'œil traité est fonctionnellement unique.

Pour débiter le traitement, l'ophtalmologiste doit disposer des éléments suivants (examens datant de 21 jours au plus) :

- mesure de l'acuité visuelle sur l'échelle ETDRS, complétée éventuellement de la mesure de la sensibilité aux contrastes ;
- angiographie à la fluorescéine comportant des clichés à 1, 2 et 5 minutes, éventuellement à 10 minutes si rien n'apparaît sur les clichés à 5 minutes, complétée si besoin par une angiographie au vert d'indocyanine ou une tomographie par cohérence optique (OCT) ;
- photographie du fond d'œil (la plus grande dimension de la lésion néovasculaire choroïdienne est estimée sur l'angiographie du fond d'œil).

Les informations suivantes sont consignées à chaque séance dans le dossier médical du patient et tenues à la disposition du service médical de l'assurance maladie :

- atteinte uni ou bilatérale ;
- acuité visuelle précise de l'œil (ou des deux yeux) concerné(s) ;
- nature et extension des lésions par image angiographique ;
- tout élément justifiant la prise en charge des patients ayant une acuité visuelle inférieure aux critères d'acuité visuelle retenus.

#### Contre-indications et précautions d'emploi :

Le traitement par Visudyne est contre-indiqué en cas de :

- porphyrie ;
- insuffisance hépatique grave ;
- hypersensibilité à la vertéporfine ou à l'un des excipients.

#### Mises en garde et précaution d'emploi :

- en l'absence d'études appropriées, Visudyne doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou d'obstruction des voies biliaires ;
- on ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque non contrôlée (classes III et IV) et chez ceux atteints de HTA non contrôlée ;
- en l'absence de données cliniques et pharmacologiques, il convient d'être prudent lorsqu'on envisage un traitement par Visudyne sous anesthésie générale.

## ***2. Posologie et mode d'administration***

Le traitement comprend 2 étapes :

La première étape consiste en une perfusion intraveineuse de Visudyne, pendant 10 minutes à la dose de 6 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, diluée dans 30 ml de solution pour perfusion.

La seconde étape consiste à activer Visudyne par la lumière, 15 minutes après le début de la perfusion.

Lors de la manipulation de Visudyne, il faut éviter tout contact avec la peau ou les yeux (gants en latex, lunettes protectrices).

On ne dispose pas de données concernant le traitement concomitant de l'œil controlatéral. Cependant, si celui-ci s'avère nécessaire, il convient d'appliquer la lumière sur le second œil immédiatement après l'application de lumière sur le premier œil, sans dépasser vingt minutes après le début de la perfusion.

## ***3. Suivi et durée du traitement***

### *Surveillance du traitement*

#### Surveillance immédiate :

En raison de douleurs thoraciques, de réactions vaso-vagales et de réactions d'hypersensibilité, graves dans de rares cas, les patients doivent être placés sous surveillance médicale étroite pendant la perfusion par Visudyne.

L'extravasation de Visudyne peut provoquer de vives douleurs, une inflammation, un œdème, la formation de vésicules ou un changement de coloration au site d'injection, en particulier si la zone affectée est exposée à la lumière. Le soulagement de ces douleurs peut nécessiter un traitement analgésique. En cas d'extravasation, la perfusion doit être interrompue immédiatement. La surface atteinte doit être protégée complètement de la lumière directe vive jusqu'à disparition de l'œdème et du changement de coloration, et des compresses d'eau froide doivent être appliquées au niveau du site d'injection. Afin d'éviter toute extravasation, une voie veineuse doit être posée avant le début de la perfusion, et contrôlée par monitoring. La veine la plus large du bras, de préférence la veine antécubitale, doit être utilisée pour la perfusion, en évitant si possible les petites veines du dos de la main.

#### Surveillance à distance :

Les patients traités par Visudyne sont exposés à des accidents de photosensibilisation durant les 48 heures qui suivent la perfusion. Pendant cette période, ils doivent éviter d'exposer sans protection leur peau, leurs

yeux ou les autres parties du corps à un ensoleillement direct ou à une lumière intérieure forte (salon de bronzage, halogènes de forte intensité, scialitique de salle d'opération ou de cabinet dentaire). A l'extérieur, ils doivent utiliser des vêtements protecteurs et des lunettes de soleil de haute protection. Les crèmes écrans solaires UV ne sont pas efficaces. A l'intérieur, la lumière ambiante est sans danger ; au contraire, elle accélère l'élimination du produit accumulé dans la peau.

La survenue d'effet grave ou inattendu doit être obligatoirement notifiée par les professionnels de santé au centre régional de pharmacovigilance.

#### Durée et suivi du traitement :

Un patient ne doit pas être retraité avant 3 mois. Les examens suivants doivent être réalisés avant de prendre la décision de retraiter : mesure de l'acuité visuelle (sur l'échelle ETDRS), examen du fond de l'œil et angiographie à la fluorescéine.

Eventuellement, des examens intermédiaires (acuité visuelle et examen du fond de l'œil) peuvent être réalisés après le premier traitement.

En cas de récurrence, le traitement par Visudyne peut être administré jusqu'à 4 fois par an.

En cas de survenue, après l'administration du traitement, de troubles visuels tels que vision anormale, diminution de l'acuité visuelle, altération du champ visuel, les patients dont l'acuité visuelle le permet habituellement ne doivent ni conduire ni utiliser des machines tant que les troubles persistent.

Le traitement ne doit pas être renouvelé en cas de :

- perte de vision importante (équivalente à 4 lignes ou plus de l'ETDRS) dans la semaine qui suit le traitement ; les patients pourront être à nouveau traités lorsque la vision sera revenue à l'état initial et que le rapport bénéfice/risque d'un nouveau traitement aura été réévalué par le médecin traitant ;
- nette amélioration de l'acuité visuelle et de l'aspect des néovaisseaux ; une surveillance clinique et angiographique doit être instaurée ;
- l'aggravation de l'aspect des néovaisseaux et de l'acuité visuelle peut amener l'ophtalmologiste à ne pas poursuivre le traitement par Visudyne ;
- intolérance (réactions d'hypersensibilité).

## VI. – SPÉCIFICATIONS ÉCONOMIQUES ET MÉDICO-SOCIALES

#### Coût du traitement :

Boîte de 1 flacon de 10 ml : 1 340,78 euros la boîte.

Coût de traitement maximum : 1 340,78 euros tous les 3 mois.

#### Conditions de prise en charge :

Taux de remboursement : 100 %.

Pour ouvrir droit à ce remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception. Elle doit être conforme aux indications mentionnées dans la présente fiche.

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à : Haute Autorité de santé, DEAPS, 2, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis - La Plaine Cedex.

## A N N E X E

### ÉTUDES CLINIQUES

#### A. – *Efficacité*

##### **Patients atteints de DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible**

L'effet sur la baisse de l'acuité visuelle chez des patients atteints de DMLA avec néovascularisation choroïdienne (NVC) a été évalué dans deux études randomisées *versus* placebo (vertéporfine, N = 402 ; placebo, N = 207). Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients de plus de 50 ans, NVC rétrofovéolaires (impliquant le centre géométrique de la zone fovéolaire avasculaire), à la fois visibles (bien délimités sur l'angiographie en fluoresceine) et occultes (fluorescence à contours mal définis sur l'angiographie), NVC rétrofovéolaires dont le plus grand diamètre n'excédait pas 9 diamètres papillaires, acuité visuelle (AV) corrigée comprise entre 34 et 73 lettres à l'échelle de mesure ETDRS (« Early Treatments Diabetic Retinopathy Study »), ce qui correspond à une AV de 1/10 à 5/10. Le critère principal d'efficacité était le taux de répondeurs, défini comme la proportion de patients perdant moins de 15 lettres (équivalent à 3 lignes d'AV) mesurée à l'échelle ETDRS au deuxième mois par rapport à l'acuité de départ.

Les résultats ont montré que le sous-groupe de patients ayant une NVC rétrofovéolaire à prédominance visible (nombre total de sujets, N = 243 : vertéporfine, N = 159 ; placebo, N = 84) était davantage susceptible de retirer un bénéfice important du traitement. Après 12 mois, une différence de 28 % a été observée en faveur du groupe traité (67 % de répondeurs dans le groupe vertéporfine vs 39 % dans le groupe placebo) ; le bénéfice

a persisté à 24 mois (59 % *versus* 31 %). Après 12 mois, la baisse de l'acuité visuelle a été de 10 lettres sous vertéporfine et de 21 lettres sous placebo, soit un écart de 11 lettres qui a été maintenu à 24 mois. Chez ces patients, le rapport efficacité/effets indésirables a été élevé.

L'efficacité de la Visudyne n'a été démontrée que chez des patients atteints de DMLA avec NVC à prédominance visible, dont l'acuité visuelle était comprise entre 1/10 et 5/10. On ne dispose pas de données comparatives permettant de préciser l'efficacité au-delà de 24 mois sur l'évolution de la DMLA vers la perte de vision versus placebo. Les résultats à 5 ans de la phase d'extension de l'étude, sans comparaison vis-à-vis du placebo, ne permettent de conclure formellement au maintien de l'efficacité à long terme de la vertéporfine chez les patients ayant une DMLA avec NVC rétrofovéolaire à prédominance visible.

### **Patients présentant une néovascularisation choroidienne rétrofovéolaire due à la myopie forte**

L'efficacité de Visudyne dans cette pathologie a été démontrée dans une étude menée chez 120 patients âgés de 18 ans au moins, ayant une acuité visuelle corrigée supérieure ou égale à 2,5/10 et qui avaient des NVC visibles ou occultes rétrofovéolaires dont la surface représentait au moins 50 % de la lésion totale et dont la plus grande dimension était  $< 5\,400\ \mu\text{m}$ .

Après 12 mois de traitement, la proportion de patients ayant perdu moins de 8 lettres sur l'échelle ETDRS (1,5 lignes d'acuité visuelle) a été de 71,6 % contre 43,6 % sous placebo et celle des patients perdant moins de 15 lettres a été de 86,4 % contre 66,7 % sous placebo. La perte moyenne d'acuité visuelle a été de 2,3 lettres dans le groupe vertéporfine et de 10,2 lettres dans le groupe placebo, soit une différence de 7,8 lettres. La supériorité de la vertéporfine par rapport au placebo ne s'est pas confirmée après 24 mois de traitement. Les résultats à 5 ans de la phase d'extension de l'étude, sans comparaison vis-à-vis du placebo, ne permettent pas de conclure formellement au maintien de l'efficacité à long terme de la vertéporfine chez les patients ayant une NVC rétrofovéolaire due à la myopie forte.

### **B. – Tolérance**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques avec une incidence supérieure d'au moins 0,5 % par rapport au placebo ont été les suivants :

- effets indésirables oculaires : vision anormale (vision floue ou brouillée, flashes lumineux), diminution de l'acuité visuelle, altération du champ visuel (halos gris ou noirs), scotomes, taches noires. Une perte sévère de la vision correspondant à quatre lignes ou plus de l'échelle ETDRS apparaissant dans un délai de sept jours a été rapportée chez 2,1 % des patients traités, surtout en présence de lésions occultes ou à prédominance occulte ; chez la plupart d'entre eux, la récupération a été totale ou partielle ;
- effets indésirables au point d'injection : douleur, œdème, extravasation, inflammation, hémorragie ;
- effets indésirables systémiques : douleur liée à la perfusion principalement au niveau des lombaires mais pouvant irradier au niveau du bassin, de la ceinture scapulaire ou de la cage thoracique, nausées, réaction de photosensibilisation, asthénie, prurit, hypercholestérolémie.

L'examen des résultats des études à long terme et des données de pharmacovigilance ont conduit à l'actualisation de la rubrique « Effets indésirables » du RCP en intégrant la possibilité de survenue d'événements rares tels que la non-perfusion des vaisseaux rétinien ou choroïdiens, des effets systémiques de types réaction vagale ou d'hypersensibilité, des effets cardio-vasculaires (modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque) et des douleurs lombaires et thoraciques.