

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
21 janvier 2015

### LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable

Boîte de 1 flacon de 0,23 ml avec aiguilles et seringue (CIP : 34009 378 101 5 9)

Boîte de 1 flacon de 0,23 ml (CIP : 34009 276 054 8 2)

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

Boîte de 1 seringue préremplie de 0,165 ml (CIP : 34009 276 711 9 7)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

DCI	Ranibizumab
Code ATC (2014)	S01LA04 (Agents anti-néovascularisation oculaire)
Motif de l'examen :	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<b>« 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). »</b>

<b>SMR</b>	<b>Maintien du SMR important</b>
<b>ASMR</b>	LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à OZURDEX dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de de branche veineuse rétinienne, LUCENTIS est un traitement de première intention, comme OZURDEX (implant intravitréen de dexaméthasone).</p> <p>Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine, LUCENTIS est un traitement de première intention, comme OZURDEX et EYLEA (aflibercept en injection intravitréenne).</p> <p>Des données de comparaison directe entre LUCENTIS et OZURDEX sont désormais disponibles. Néanmoins, ces nouvelles données ne permettent pas de recommander un traitement par rapport à l'autre en raison de faiblesses méthodologiques (déviations majeures au protocole) ainsi qu'en raison de l'absence de pertinence clinique sur le critère de jugement principal (moyenne des variations de la MAVC après 6 mois) pour les patients ayant un OM-OBVR. Aucune donnée de comparaison d'EYLEA versus LUCENTIS ou OZURDEX n'est disponible à ce jour.</p> <p>Ainsi, le choix entre EYLEA, LUCENTIS et OZURDEX doit se faire en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels, du schéma de traitement et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections pluriannuelles dans le cas d'EYLEA et LUCENTIS, la présence du cristallin et l'existence d'un glaucome en raison du risque d'hypertension intraoculaire accru et de cataracte avec OZURDEX, seront des critères importants à prendre en compte pour l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements.</p>
<b>Recommandations</b>	<p>► <b>Demandes de données</b> La Commission souhaite disposer des données des études observationnelles LUMINOUS et BOREAL dès qu'elles seront disponibles.</p> <p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b> LUCENTIS reste un médicament d'exception : la fiche d'information thérapeutique est actualisée en conséquence.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Date initiale : 22 janvier 2007 (procédure centralisée)</p> <p>Modifications d'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 19 décembre 2007 (modification du conditionnement)</li><li>- 6 janvier 2011 (extension d'indication dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique)</li><li>- 27 mai 2011 (extension d'indication dans le 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)</li><li>- 4 juillet 2013 (extension d'indication dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte)</li><li>- 04 septembre 2014 : harmonisation des posologies entre les différentes indications</li></ul> <p>Plan de gestion de risques</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie</p> <p><u>Médicament d'exception</u></p>
Classification ATC	<p>2014</p> <p>S                      Organe sensoriel</p> <p>S01                  Médicaments ophtalmologiques</p> <p>S01L                Médicaments pour les troubles oculaires vasculaires</p> <p>S01LA              Agents anti-néovascularisation oculaire</p> <p>S01LA04           Ranibizumab</p>

## 02 CONTEXTE

La Commission a examiné, le 18 janvier 2012, la demande d'inscription de LUCENTIS sur les listes sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication suivante :

« 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). » Elle lui a attribué un service médical rendu important (SMR important) et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à OZURDEX.

Dans cet avis, la Commission avait souhaité réévaluer le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu de LUCENTIS dans un délai de 2 ans sur la base des données d'efficacité et de tolérance actualisées et notamment sur les principaux points suivants :

- les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans LUCENTIS ;
- les modalités de la prise en charge de ces patients (examens réalisés lors du bilan et au cours du suivi, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement) ;
- les effets indésirables des patients traités par LUCENTIS avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients.

Des nouvelles données visant à répondre à ces questions ont été déposées par le laboratoire au regard desquelles le laboratoire revendique le maintien du service médical rendu important.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« LUCENTIS est indiqué chez les adultes dans :

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

## 04 POSOLOGIE

---

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

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD 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. Dans les cas d'OBVR ou d'OVCR, les intervalles de traitement peuvent également être allongés graduellement, cependant les données sont insuffisantes pour conclure sur la durée de ces intervalles. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

On distingue deux formes principales d'occlusion veineuse rétinienne (OVR) : une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.

Le but du traitement d'une occlusion veineuse rétinienne œdémateuse est de faciliter le retour d'une circulation veineuse rétinienne normale, d'éviter le passage à une forme ischémique conduisant à une perte irréversible de la vision, de prévenir ou de traiter les complications maculaires en particulier l'œdème maculaire cystoïde.

Le but du traitement d'une occlusion veineuse mixte ou ischémique est de prévenir ou de traiter les complications néovasculaires.

Le diagnostic d'OVCR ou d'OBVR se fait généralement à l'examen clinique du fond d'œil et est ensuite confirmé par l'angiographie à la fluorescéine et la tomographie par cohérence optique dite OCT (Optical Coherence Tomography). L'angiographie montre le retard de remplissage veineux, précise la localisation et la forme (ischémique ou œdémateuse) de l'occlusion ainsi que la présence d'une éventuelle ischémie. L'OCT permet de rechercher un œdème maculaire et de le quantifier notamment par la mesure de l'épaisseur centrale de la rétine.

Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de de branche veineuse rétinienne (OM-OBVR), LUCENTIS et OZURDEX sont les traitements de référence.

Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OM-OVCR), LUCENTIS, OZURDEX et EYLEA (aflibercept en injection intravitréenne) sont les traitements de référence.

Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écarter les formes ischémiques. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller.

La photocoagulation au laser pan rétinienne peut être utilisée dans les formes œdémateuses datant de moins de 3 mois.

## 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>OZURDEX 700 µg</b> Dexaméthasone  ALLERGAN FRANCE S.A.S.	Non	Traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).	17/11/2010	Important	<u>ASMR IV dans la prise en charge du traitement de l'œdème maculaire faisant suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine</u>	Oui
<b>EYLEA 40 mg/ml</b> Aflibercept  BAYER SANTE	Oui	Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR).	11/06/2014	Important	<u>ASMR V par rapport à LUCENTIS</u> , chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR).	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 06.2 Autres technologies de santé

La photocoagulation au laser en grille peut être utilisée dans le traitement des œdèmes maculaires secondaires à une OBVR datant de moins de 3 mois.

### ► Conclusion

**OZURDEX et EYLEA sont les comparateurs pertinents de LUCENTIS.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Aucune restriction de remboursement
Espagne	Oui	DMLA, OMD et OM-OVR : aucune restriction de remboursement Myopie : instruction en cours
Italie	Oui	DMLA, OMD et OM-OVR : aucune restriction de remboursement Myopie : instruction en cours
Royaume-Uni	Oui	DMLA et myopie : aucune restriction de remboursement OMD : recommandation du NICE : "patient access scheme (PAS)" OM-OVR : recommandation du NICE "As a treatment option for BRVO only if treatment with laser photocoagulation has not been beneficial, or when laser photocoagulation is not suitable because of the extent of macular haemorrhage"

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

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

<b>Date de l'avis</b>	18 janvier 2012 Extension d'indication
<b>Indication</b>	Traitement chez l'adulte de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable est <u>important</u> .
<b>ASMR</b>	LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <u>ASMR IV</u> ) par rapport à OZURDEX dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.
<b>Etudes demandées</b>	La Commission souhaite réévaluer LUCENTIS dans cette indication dans un délai de 2 ans sur la base des données d'efficacité et de tolérance actualisées.  <u>Demande d'étude :</u> La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires (justificatif cf. annexe), à moyen et long termes, en vue de la réévaluation de LUCENTIS, sur les principaux points suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>– les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans LUCENTIS ;</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– les modalités de la prise en charge de ces patients (examens réalisés lors du bilan et au cours du suivi, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement) ;</li> <li>– les effets indésirables des patients traités par LUCENTIS avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;</li> <li>– l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients.</li> </ul> <p>La durée de suivi des patients devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission de la transparence.</p> <p>Des données devront être disponibles au moment de la réévaluation de LUCENTIS</p>
<b>Date de l'avis</b>	21 novembre 2012 Renouvellement de l'inscription
<b>Indication</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA),</li> <li>– traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD),</li> <li>– 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).</li> </ul>
<b>SMR</b>	<p><b><u>DMLA :</u></b> Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste important dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.</p> <p><b><u>OMD :</u></b> Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Il reste insuffisant dans les autres cas.</p> <p><b><u>OBVR et OVCR :</u></b> Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR ou une OVCR.</p>
<b>ASMR</b>	<p><b><u>DMLA :</u></b> Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) de LUCENTIS 10 mg/ml est maintenue dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.</p> <p><b><u>OMD :</u></b> Compte tenu des données fournies, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) de LUCENTIS 10 mg/ml est maintenue dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.</p> <p><b><u>OBVR et OVCR :</u></b> Compte tenu de l'absence de nouvelles données, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) de LUCENTIS 10 mg/ml par rapport à OZURDEX est maintenue dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.</p>
<b>Etudes demandées</b>	La Commission est en attente des résultats des études observationnelles demandées précédemment dans les indications du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un OMD et de la baisse d'acuité visuelle secondaire à une OBVR ou une OVCR.



## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la demande d'inscription (avis du 18/01/2012), la Commission avait analysé deux études de phase III, d'une durée de 12 mois, ayant comparé le ranibizumab à des injections intravitréennes simulées, l'une chez 397 patients ayant un œdème maculaire secondaire à une OBVR (étude BRAVO<sup>1</sup>), et l'autre chez 392 patients ayant un œdème maculaire secondaire à une OVCR (étude CRUISE<sup>2</sup>).

Les injections intravitréennes de ranibizumab 0,5 mg, 0,3 mg (posologie hors-AMM) ou simulées ont été réalisées une fois par mois pendant 6 mois. Les patients, y compris ceux du groupe injections simulées, étaient ensuite retraités selon la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) ou l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) par ranibizumab 0,5 mg jusqu'à 12 mois et pendant une phase d'extension de 2 ans dont seuls les résultats à 1 an étaient disponibles (Etude HORIZON<sup>3</sup>).

Chez les patients atteints d'OM-OBVR, la variation moyenne de la MAVC à 6 mois par rapport à la valeur initiale (critère de jugement principal) a été statistiquement plus importante avec le ranibizumab 0,5 mg qu'avec les injections simulées (+18,3 lettres sur l'échelle ETDRS<sup>4</sup> vs +7,3 lettres soit une différence de +10,6 lettres ;  $p < 0,0001$ ). Cette amélioration a été maintenue à 12 mois avec une variation moyenne de la MAVC de +18,3 lettres.

Chez les patients atteints d'OM-OVCR, la variation moyenne de la MAVC à 6 mois par rapport à la valeur initiale (critère de jugement principal) a été statistiquement plus importante avec le ranibizumab 0,5 mg qu'avec les injections simulées (+14,9 lettres vs +0,8 lettres soit une différence de +13,8 lettres ;  $p < 0,0001$ ). Cette amélioration a été maintenue à 12 mois avec une variation moyenne de la MAVC de +13,9 lettres.

Le profil de tolérance du ranibizumab chez les patients atteints d'occlusions veineuses rétinienne était similaire à celui observé chez les patients atteints de DMLA néovasculaire ou d'œdème maculaire diabétique traités par ranibizumab. Les injections intravitréennes ont été associées à des endophtalmies (< 1%), inflammations intraoculaires, décollements rhégmatoïdes de la rétine, déchirures de la rétine, cataractes traumatiques). Des élévations transitoires ou prolongées de la pression intraoculaire ont été observées ( $\geq 10\%$ ). Les effets indésirables non oculaires très fréquents ( $\geq 10\%$ ) étaient une rhinopharyngite, des céphalées et une arthralgie, et fréquents ( $\geq 1\%$  et < 10%), une anémie, des réactions d'hypersensibilité, une anxiété, une toux et des nausées. Les événements thromboemboliques myocardiques et non myocardiques font partie des événements indésirables surveillés dans le plan de gestion des risques du ranibizumab.

La Commission de la transparence avait souhaité « disposer de données complémentaires, à moyen et long termes, en vue de la réévaluation de LUCENTIS, sur les principaux points suivants :

- les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans LUCENTIS ;
- les modalités de la prise en charge de ces patients (examens réalisés lors du bilan et au cours du suivi, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement) ;
- les effets indésirables des patients traités par LUCENTIS avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients.

<sup>1</sup> Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010 Jun; 117(6):1102-1112.e1.

<sup>2</sup> Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010 Jun; 117(6):1124-1133.e1.

<sup>3</sup> Heier JS, Campochiaro PA, Yau L et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*. 2012 Apr; 119(4):802-9.

<sup>4</sup> *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*



La durée de suivi des patients devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission de la transparence. »

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats de :

- 2 études de phase III de supériorité, randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité de ranibizumab 0,5 mg à celle de la dexaméthasone 700 µg en implant intravitréen, chez des patients ayant un OM-OBVR (COMRADE-B) ou un OM-OVCR (COMRADE-C) après 6 mois de traitement.
- 1 phase d'extension en ouvert de 2 ans des études pivots BRAVO et CRUISE (étude HORIZON)
- 1 phase d'extension en ouvert de 4 ans d'un sous-échantillon de patients des études BRAVO, CRUISE et HORIZON (étude RETAIN<sup>5</sup>)

Trois analyses complémentaires ont été fournies :

- 2 analyses *post-hoc* des données des études BRAVO et CRUISE (étude Campochiaro et al.<sup>6</sup>, étude Suñer et al.<sup>7</sup>) dont l'objectif était d'évaluer l'impact de LUCENTIS sur les zones de non perfusion rétinienne et sur la vitesse de lecture
- étude SHORE<sup>8</sup>, de phase IV, ayant comparé le schéma posologique schéma PRN au schéma mensuel.

Ces études ne seront pas détaillées dans cet avis dans la mesure où elles n'apportent pas d'informations en termes d'amélioration de l'acuité visuelle en comparaison à un autre traitement actif ou à des injections simulées.

Par ailleurs, deux études en vie réelle sont en cours :

- étude observationnelle française BOREAL, réalisée par le laboratoire à la demande de la Commission et du CEPS et dont l'objectif principal est d'évaluer l'évolution de l'acuité visuelle à 6 mois. Les inclusions ont débuté en décembre 2013, les premiers résultats seront disponibles en cours de l'année 2015.
- étude observationnelle mondiale LUMINOUS, demandée par l'EMA dans le cadre du PGR, et dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab dans toutes les indications de l'AMM. Cette étude est en cours de recrutement ; 25 000 patients ont déjà été inclus dont 119 patients ayant un OM-OBVR et 119 ayant un OM-OVCR. Le rapport d'étude doit être transmis à l'EMA au cours du dernier trimestre de l'année 2017.

## 09.1 Efficacité

### 9.1.1 Etudes de phase III versus dexaméthasone en implant intra vitréen (COMRADE-B et COMRADE-C)

Ces études ont été réalisées selon un protocole similaire et sont donc présentées de façon conjointe.

<sup>5</sup> Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*. 2014 Jan; 121(1):209-19.

<sup>6</sup> Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H et al. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):795-802.

<sup>7</sup> Suñer IJ, Bressler NM, Varma R et al. Reading speed improvements in retinal vein occlusion after ranibizumab treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Jul;131(7):851-6.

<sup>8</sup> Campochiaro PA, Wyckoff CC, Singer M et al. Monthly versus as-Needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: The SHORE Study. *Ophthalmology*. 2014 Jul 21. pii: S0161-6420(14)00513-2.

	Etude COMRADE-B	Etude COMRADE-C
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de ranibizumab par rapport à la dexaméthasone en implant intra vitréen, chez des patients ayant un œdème maculaire secondaire à une OBVR (COMRADE-B) ou secondaire à une OVCR (COMRADE-C), après 6 mois de traitement.	
<b>Méthode</b>	Etude comparative <i>versus</i> comparateur actif (dexaméthasone en implant intra vitréen), randomisée, en double aveugle	
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Age ≥ 18 ans</li> <li>▪ Baisse de l'acuité visuelle secondaire à une <u>OBVR</u> (atteignant au moins un quadrant de la rétine), et diagnostiquée au maximum 6 mois avant l'inclusion</li> <li>▪ MAVC : entre 20/40 et 20/400</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Age ≥ 18 ans</li> <li>▪ Baisse de l'acuité visuelle secondaire à une <u>OVCR</u> (atteignant 3 quadrants ou plus de la rétine) et diagnostiquée au maximum 6 mois avant l'inclusion</li> <li>▪ MAVC : entre 20/40 et 20/400</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Epaisseur centrale de la rétine (ECR) &lt; 250 µm</li> <li>▪ Amélioration de la MACV &gt; 10 lettres entre la période de sélection et l'inclusion</li> <li>▪ <b>Pathologies oculaires ou péri-oculaires</b> dont : défaut de transparence ou d'une dilatation de la pupille, antécédents d'occlusion veineuse rétinienne, néovascularisation rétinienne, aphakie, antécédents ou présence d'un œdème maculaire lié à l'âge, glaucome non contrôlé, PIO ≥ 30 mmHg,</li> <li>▪ <b>Antécédents de traitement</b> : traitement par laser, traitement par corticoïdes intraoculaire au cours des 6 derniers mois, traitement par anti-VEGF au cours des 3 derniers mois, chirurgie intraoculaire au cours des 2 derniers mois, section de la gaine commune (sheathotomie).</li> </ul>	
<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ranibizumab 0,5 mg</b> administré en injection intra vitréenne (IVT) mensuelle durant 3 mois puis <i>pro re nata</i> (PRN)</li> <li>▪ <b>dexaméthasone</b> administrée sous forme d'implant intra-vitréen (OZURDEX 700 µg)</li> </ul>	
<b>Déroulement de l'étude</b>	<p><b>Inclusion à M3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ranibizumab 0,5 mg</u> : 1 IVT/ mois (soit 3 injections) jusqu'à stabilité de l'acuité visuelle</li> <li>▪ <u>dexaméthasone 700 µg</u> en implant intravitréen, administré à la première injection puis 2 IVT simulées (soit 3 injections)</li> </ul> <p><b>M3 à M6</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>ranibizumab 0,5 mg</u> : injection PRN en cas de perte d'acuité visuelle, selon des critères prédéfinis</li> <li>▪ <u>dexaméthasone 700 µg</u> : IVT simulées en cas de perte d'acuité visuelle selon des critères prédéfinis</li> </ul>	
<b>Critère de jugement principal</b>	Moyenne des variations de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC, mesurée sur l'échelle ETDRS) mesurée à chaque visite du 1 <sup>er</sup> au 6 <sup>ème</sup> mois par rapport à la valeur à l'inclusion, soit la moyenne des six différences par rapport à la valeur à l'inclusion pour les six visites suivant l'inclusion du mois 1 au mois 6.	
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Variation de la MAVC à 6 mois par rapport à l'inclusion (mesurée sur l'échelle ETDRS)</li> <li>▪ Proportion de patients avec un gain ≥ 15 lettres sur la MAVC à 6 mois par rapport à l'inclusion (mesurée sur l'échelle ETDRS)</li> <li>▪ Variation du score de qualité de vie mesurée à l'aide du questionnaire de la fonction visuelle du National Eye Institute (NIE VFQ-25<sup>9</sup>), à 6 mois par rapport à l'inclusion</li> </ul>	
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Hypothèse d'une augmentation moyenne de la MAVC de 6 lettres avec ranibizumab par rapport à la dexaméthasone en implant intra vitréen, avec un écart type de 11 à 15 lettres. Calcul de 108 patients/groupe pour une puissance de l'étude de 90%, un risque α de 5%. Afin de prendre en compte les arrêts de traitement il a été prévu d'inclure 120 patients par groupe.	
<b>Analyse statistique</b>	<p>L'analyse principale a porté sur la population « Full Analysis Set » définie par tous les patients randomisés ayant reçu au moins un traitement et une évaluation de la MAVC post-randomisation.</p> <p>Analyse principale : modèle d'analyse de covariance, risque α bilatéral de 5% et IC 95%.</p> <p>L'imputation des données manquantes a été réalisée par la méthode LOCF (last observation carried forward) qui consiste à remplacer la valeur manquante par la dernière valeur disponible.</p>	

<sup>9</sup> National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire : score basé sur 25 items, coté de 0 (vision la pire) à 100 (vision parfait).

## **Résultats de l'étude COMRADE-B**

Un total de 244 patients a été randomisé dont 126 dans le groupe ranibizumab et 118 dans le groupe dexaméthasone.

Il convient de noter que le maintien du double aveugle est discutable dans la mesure où l'implant de dexaméthasone est souvent identifiable à l'examen du fond d'œil et parfois responsable d'une myodésopsie.

La proportion de patients ayant terminé l'étude a été de 91,3% (n=115) dans le groupe ranibizumab et de 84,7% (n=100) dans le groupe dexaméthasone. Les motifs des arrêts de traitement ont été :

- groupe ranibizumab : déviation au protocole (3,2%, n=4), retrait de consentement (2,4%, n=3) événements indésirables (1,6%, n=2) et efficacité insuffisante (1,6%, n=2)
- groupe dexaméthasone : événements indésirables (5,1%, n=6), efficacité insuffisante (5,1%, n=6), déviation au protocole (3,4%, n=4) et retrait de consentement (1,7%, n=2).

Au cours de l'étude, 81 patients sur les 244 randomisés ont eu au moins une déviation majeure au protocole dont 33 (26,2%) dans le groupe ranibizumab et 48 (40,7%) dans le groupe dexaméthasone. Les motifs principaux de déviations majeures ont été :

- groupe ranibizumab : absence de visite(s) le patient ayant arrêté l'étude (8,7%, n=11), oubli d'injections (5,6%, n=7), patient restant dans l'étude après échec du traitement (3,2%, n=4), absence de visite(s) après injection de la première dose de traitement chez des patients inclus (6,3%, n=8)
- groupe dexaméthasone : absence de visite(s) le patient ayant arrêté l'étude (14,4%, n=17), oubli d'injections (11,9%, n=4), patient restant dans l'étude après échec du traitement (9,3%, n=11), absence de visite(s) après injection de la première dose de traitement chez des patients inclus (5,1%, n=6)

Les caractéristiques des patients inclus étaient homogènes entre les groupes. Les patients étaient âgés en moyenne de 65,6 ans et un peu plus de la moitié (54,5%) étaient des femmes.

La MAVC moyenne des patients du groupe ranibizumab était de 57,2 +/- 11,9 lettres, et de 58,1 +/- 12 lettres pour le groupe dexaméthasone. L'épaisseur centrale moyenne de la rétine était de 540 µm dans le groupe ranibizumab et de 546 µm dans le groupe dexaméthasone.

L'ancienneté moyenne du diagnostic était de 61 jours dans le groupe ranibizumab et de 53 jours dans le groupe dexaméthasone.

## **Données descriptives**

### ▪ Nombre d'injections

Le nombre moyen d'injections au cours des 3 premiers mois a été de 2,94 dans le groupe ranibizumab et de 2,86 (pose implant puis IVT simulées) dans le groupe dexaméthasone.

Le nombre moyen d'injections PRN, entre le 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois, a été de 1,76 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et de 1,82 (IVT simulées) dans le groupe dexaméthasone.

Entre 3 et 6 mois, 88,1% (n=111) des patients du groupe ranibizumab et 83,1% (n=98) de ceux du groupe dexaméthasone ont reçu au moins 1 injection .

Le délai médian avant la première injection PRN était de 35 jours dans le groupe ranibizumab et 33 jours dans le groupe dexaméthasone.

### ▪ Pourcentage de patients évoluant vers la néovascularisation

A l'inclusion, seul un patient du groupe dexaméthasone avait une néovascularisation de la rétine.

Au cours des 6 mois de traitement, 8 patients (6,6%) du groupe ranibizumab et 11 patients (9,8%) du groupe dexaméthasone ont évolué vers une néovascularisation de la rétine.

## **Critère de jugement principal**

Au cours des 6 mois de l'étude, la moyenne des variations de la MAVC, mesurée à chaque visite mensuelle de M1 à M6 par rapport à la valeur initiale, a été statistiquement plus importante chez les patients traités par ranibizumab (+14,15 lettres) que chez ceux traités par dexaméthasone (+9,66 lettres), soit une différence de +4,49 lettres (IC<sub>95%</sub> = [2,29 ; 6,69] ; p<0,0001).

**Tableau 1 :** Etude COMRADE-B - Différence entre les traitements sur le critère de la moyenne des variations de la MAVC entre M1 à M6 (modèle de covariance avec LOCF)

	<b>Ranibizumab N=126</b>	<b>Dexaméthasone N =118</b>	<b>Différence; moyenne [IC<sub>95%</sub>], p</b>
Moyenne des variations de MAVC (mesurée du mois 1 au mois 6 et comparée à la valeur à l'inclusion)	14,15 [12,51 ; 15,79]	9,66 [7,90 ; 11,43]	4,49 [2,29 ; 6,69], p<0,0001 <b>(S)</b>

#### Critères de jugement secondaires

- Variation de la MAVC à 6 mois

La variation de la MAVC à 6 mois par rapport à la valeur initiale a été plus importante chez les patients traités par ranibizumab (+16,18 lettres) que chez ceux traités par dexaméthasone (+8,10 lettres), soit une différence de +8,08 lettres (IC<sub>95%</sub> = [5,21 ; 10,95]).

**Tableau 2 :** Etude COMRADE-B – Evolution de la variation moyenne de la MAVC au cours des 6 mois

	<b>Ranibizumab N=126</b>	<b>Dexaméthasone N=118</b>	<b>Différence sur le critère de variation de la MAVC ; moyenne [IC<sub>95%</sub>]</b>
1 <sup>er</sup> mois	10,35 [8,53 ; 12,17]	10,44 [8,48 ; 12,40]	0,08 [-2,52 ; 2,35]
2 <sup>ème</sup> mois	13,84 [12,04 ; 15,64]	12,62 [10,69 ; 14,56]	1,21 [-1,20 ; 3,62]
3 <sup>ème</sup> mois	15,52 [13,44 ; 17,59]	9,16 [6,92 ; 11,39]	6,36 [3,58 ; 9,14]
4 <sup>ème</sup> mois	14,39 [12,38 ; 16,41]	8,59 [6,42 ; 10,76]	5,80 [3,10 ; 8,50]
5 <sup>ème</sup> mois	14,65 [12,52 ; 16,78]	9,08 [6,79 ; 11,37]	5,57 [2,72 ; 8,42]
6 <sup>ème</sup> mois	16,18 [14,04 ; 18,32]	8,10 [5,79 ; 10,40]	8,08 [5,21 ; 10,95]

- Proportion de patients avec gain  $\geq 15$  lettres à 6 mois

A 6 mois, 77 patients (61,1%) du groupe ranibizumab et 44 patients (37,3%) du groupe dexaméthasone ont eu un gain  $\geq 15$  lettres, soit une différence statistiquement significative de 23,8% (IC<sub>95%</sub> = [10,8 ; 36,8] ; p=0,0002).

- Evolution des scores de qualité de vie VFQ-25 à 6 mois

A l'inclusion, le score total VFQ-25 était, en moyenne, de 80,5  $\pm$  14,4 dans le groupe ranibizumab et de 80,0  $\pm$  14,2 dans le groupe dexaméthasone. Une amélioration du score plus importante a été observée dans le groupe ranibizumab par rapport au groupe dexaméthasone (+7,2 versus +2,8, p=0,003), toutefois la différence minimale cliniquement pertinente n'est pas connue.

#### Résultats de l'étude COMRADE-C

Un total de 243 patients a été randomisé dont 124 dans le groupe ranibizumab et 119 dans le groupe dexaméthasone.

Il convient de noter que le maintien du double aveugle est discutable dans la mesure où l'implant de dexaméthasone est souvent identifiable à l'examen du fond d'œil et parfois responsable d'une myodésopie.

La proportion de patients ayant terminé l'étude a été de 91,1% (n=113) dans le groupe ranibizumab et de 60,5% (n=72) dans le groupe dexaméthasone. Les motifs des arrêts de traitement ont été :

- groupe ranibizumab : retrait de consentement (3,2%, n=4), événements indésirables (1,6%, n=2) et efficacité insuffisante (1,6%, n=2), autres (2,4%, n=3)
- groupe dexaméthasone : événements indésirables (23,5%, n=28), efficacité insuffisante (10,9%, n=13) et retrait de consentement (4,2%, n=5), autre (0,8%, n=1)

Au cours de l'étude, 116 patients sur les 243 randomisés ont eu au moins une déviation majeure au protocole dont 41 (33,1%) dans le groupe ranibizumab et 75 (63%) dans le groupe dexaméthasone. Les motifs principaux de déviations majeures au protocole ont été :

- groupe ranibizumab : patient restant dans l'étude après échec du traitement (11,3%, n=14), absence de visite(s) le patient ayant arrêté l'étude (8,1%, n=10), oubli d'injections (4,8%, n=6), absence de visite(s) après la première dose de traitement chez des patients inclus (4,0%, n=5)
- groupe dexaméthasone : absence de visite(s) le patient ayant arrêté l'étude (39,5%, n=47), oubli d'injections (13,4%, n=16), patient restant dans l'étude après échec du traitement (9,2%, n=11), levée d'aveugle du patient (n=7, 5,9%)

Les caractéristiques des patients inclus étaient homogènes entre les groupes. Les patients étaient âgés en moyenne de 66,1 ans et majoritairement étaient des hommes (59,7%).

La MAVC moyenne était de  $51,7 \pm 16,5$  lettres dans le groupe ranibizumab, et de  $51,5 \pm 15,6$  lettres dans le groupe dexaméthasone. L'épaisseur centrale moyenne de la rétine était de 724  $\mu\text{m}$  dans le groupe ranibizumab et de 705  $\mu\text{m}$  dans le groupe dexaméthasone.

L'ancienneté moyenne du diagnostic était de 44 jours dans le groupe ranibizumab et de 45 jours dans le groupe dexaméthasone.

### Données descriptives

#### ■ Nombre d'injections

Le nombre moyen d'injections au cours des 3 premiers mois a été de 2,94 dans le groupe ranibizumab et de 2,82 (pose implant puis IVT simulées) dans le groupe dexaméthasone.

Le nombre moyen d'injections PRN, entre le 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois, a été de 1,57 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et de 1,34 (IVT simulées) dans le groupe dexaméthasone.

Entre 3 et 6 mois, 79% (n=98) des patients du groupe ranibizumab et 60,5% (n=72) de ceux du groupe dexaméthasone ont reçu au moins 1 injection.

Le délai médian avant la première injection PRN était de 56 jours dans le groupe ranibizumab et 42 jours dans le groupe dexaméthasone.

#### ■ Pourcentage de patients évoluant vers la néovascularisation

A l'inclusion, seul un patient du groupe dexaméthasone avait une néovascularisation de la rétine.

Au cours des 6 mois de traitement, 8 patients (7,4%) du groupe ranibizumab et 8 patients (8,5%) du groupe dexaméthasone ont évolué vers une néovascularisation de la rétine

### Critère de jugement principal

Au cours des 6 mois de l'étude, la moyenne des variations de la MAVC, mesurée à chaque visite mensuelle de M1 à M6 par rapport à la valeur initiale, a été statistiquement plus importante chez les patients traités par ranibizumab (+12,86 lettres) que chez ceux traités par dexaméthasone (+2,96 lettres), soit une différence de +9,91 lettres ( $\text{IC}_{95\%} = [6,51; 13,30]$  ;  $p < 0,0001$ ).

**Tableau 3 :** Etude COMRADE-C - Différence entre les traitements sur le critère de la moyenne des variations de la MAVC entre M1 à M6 (modèle de covariance avec LOCF)

	Ranibizumab N=124	Dexaméthasone N =119	Différence; moyenne [ $\text{IC}_{95\%}$ ], p
Moyenne des variations de MAVC (mesurée du mois 1 au mois 6 et comparée à la valeur à l'inclusion)	12,86 [10,24 ; 15,48]	2,96 [0,27 ; 5,64]	9,91 [6,51 ; 13,30], $p < 0,0001$ ( <b>S</b> )

### Critères de jugement secondaires

#### ■ Variation de la MAVC à 6 mois par rapport à l'inclusion :

La variation de la MAVC à 6 mois par rapport à la valeur initiale a été plus importante chez les patients traités par ranibizumab (+14,78 lettres) que chez ceux traités par dexaméthasone (-3,17 lettres), soit une différence de +17,96 lettres ( $\text{IC}_{95\%} = [13,37; 22,54]$ ).

**Tableau 4 : Etude COMRADE-C - Différence entre les traitements sur le critère de variation de la MAVC au cours des 6 mois**

	<b>Ranibizumab n=124</b>	<b>Dexaméthasone n=119</b>	<b>Différence entre les traitements sur le critère de variation de la MAVC ; moyenne [IC<sub>95%</sub>]</b>
1 <sup>er</sup> mois	9,77 [7,27 ; 12,27]	9,54 [6,98 ; 12,10]	0,23 [-3,01 ; 3,46]
2 <sup>ème</sup> mois	12,25 [9,59 ; 14,91]	11,04 [8,31 ; 13,76]	1,21 [-2,24 ; 4,65]
3 <sup>ème</sup> mois	14,04 [10,92 ; 17,16]	4,99 [1,79 ; 8,18]	9,05 [5,02 ; 13,09]
4 <sup>ème</sup> mois	12,76 [9,48 ; 16,04]	-1,73 [-5,09 ; 1,63]	14,49 [10,24 ; 18,74]
5 <sup>ème</sup> mois	13,57 [10,25 ; 16,89]	-2,92 [-6,33 ; 0,48]	16,50 [12,20 ; 20,80]
6 <sup>ème</sup> mois	14,78 [11,24 ; 18,32]	-3,17 [-6,80 ; 0,46]	17,96 [13,37 ; 22,54]

- Proportion de patients avec un gain  $\geq 15$  lettres à 6 mois :

A 6 mois, 73 patients (58,9%) du groupe ranibizumab et 22 patients (18,5%) du groupe dexaméthasone ont eu un gain  $\geq 15$  lettres sur la MAVC par rapport à la valeur initiale, soit une différence statistiquement significative de 40,4%, (IC<sub>95%</sub> = [28,4% ; 52,3%] ;  $p < 0,0001$ ).

- Evolution des scores de qualité de vie VFQ-25 à 6 mois

A l'inclusion, le score total VFQ-25 était, en moyenne, de  $77,5 \pm 16,1$  dans le groupe ranibizumab et de  $76,9 \pm 14,7$  dans le groupe dexaméthasone. Une amélioration du score plus importante a été observée dans le groupe ranibizumab que dans le groupe dexaméthasone (+6,0 versus +2,0,  $p = 0,007$ ), toutefois la différence minimale cliniquement pertinente n'est pas connue.

### 9.1.2 Données complémentaires : études cliniques de suivi à long terme (HORIZON et RETAIN)

#### ➤ Etude HORIZON

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude HORIZON, qui est une extension en ouvert de 2 ans des études pivots BRAVO et CRUISE (études et extensions à 1 an analysées par la CT dans son avis du 18 janvier 2012), soit un suivi total de 36 mois (12 mois de traitements dans les études BRAVO et CRUISE + 24 mois de suivi dans HORIZON).

L'objectif principal de ce suivi en ouvert était d'évaluer la tolérance à moyen terme de ranibizumab. L'évaluation de l'efficacité, en termes de variation moyenne de la MAVC mesurée sur l'échelle ETDRS, était un critère de jugement secondaire.

Ont été inclus dans la phase d'extension des patients ayant terminés les études BRAVO ou CRUISE.

Tous les patients inclus dans cette phase d'extension pouvaient recevoir une injection intravitréenne de ranibizumab à la dose de 0,5 mg si l'épaisseur rétinienne centrale était  $\geq 250 \mu\text{m}$  ou s'il y avait présence d'un œdème maculaire persistant ou récurrent affectant l'acuité visuelle.

Le suivi des patients s'opérait au cours de visites trimestrielles.

Il était défini dans le protocole que les patients devaient arrêter l'étude 30 jours après l'octroi de l'autorisation de ranibizumab dans l'indication du traitement des OVR par la Food and Drug Administration (FDA). Ainsi, la plupart des patients ont arrêté prématurément l'étude et n'ont donc pas terminé les 24 mois de la phase d'extension c'est la raison pour laquelle l'ensemble des critères de jugement ont été évalués à 12 mois de suivi uniquement.

La moyenne de durée de suivi a été de 14 mois, avec 63% de patients disposant de données au 12<sup>ème</sup> mois.



Le 12<sup>ème</sup> mois de suivi de l'étude HORIZON correspond à un suivi de 24 mois de traitement au total (12 mois de traitements dans les études BRAVO et CRUISE + 12 mois de suivi avec retraitement possible dans HORIZON).

### Résultats chez les patients OM-OBVR

A l'inclusion dans HORIZON, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale de l'étude BRAVO a été de +13,2 lettres dans le groupe placebo, +16,8 lettres dans le groupe ranibizumab 0,3 mg et +19,2 lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg.

Au total, 85% (n=304) des patients inclus dans l'étude BRAVO ont participé à la phase d'extension HORIZON. Ils recevaient lors de celle-ci :

- des IVT simulées (n=97). A noter que les patients recevaient du ranibizumab 0,5 mg dès le 6<sup>ème</sup> mois de suivi
- ranibizumab 0,3 mg (n=103) : posologie hors-AMM ;
- ranibizumab 0,5 mg (n=104)

Les patients étaient majoritairement des hommes (51,9%), âgés en moyenne de 66,2 à 68,3 ans.

La MAVC moyenne des patients, était de 68,1 à 73,6 lettres en fonction des groupes.

### Données descriptives à 12 mois

A 12 mois de suivi, les données étaient disponibles chez 205 patients sur les 304 inclus : 66 dans le groupe IVT simulées, 66 dans le groupe ranibizumab 0,3 mg et 73 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg.

Le nombre moyen d'injections au cours des 12 mois de suivi a été de 2 à 2,4 selon les groupes.

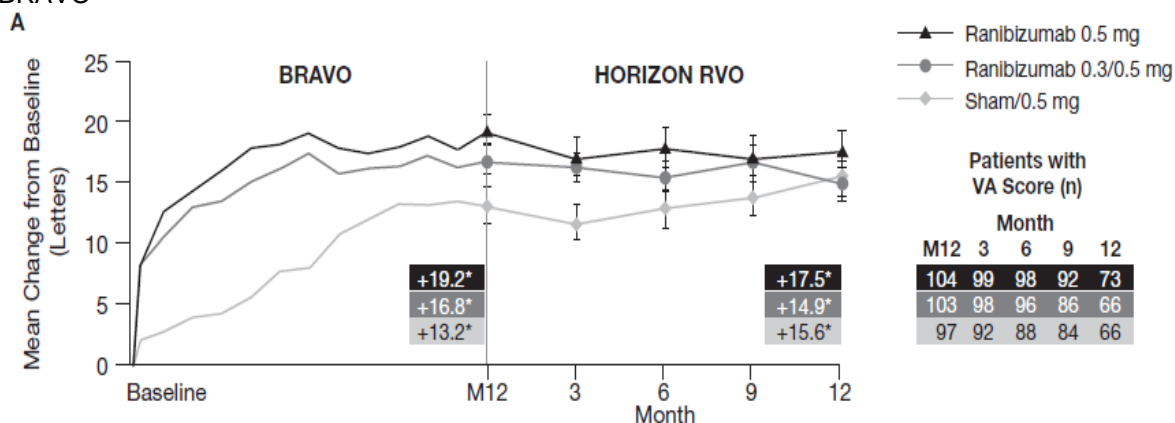
Par ailleurs, environ 9% (18/205) des patients avec une OBVR ont eu recours à un traitement de secours par photocoagulation au laser (17 patients ont reçu 1 seule séance et 1 patient a reçu 2 séances).

### Variation de la MAVC à 12 mois

Après 12 mois de suivi (n=205), la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur à l'inclusion dans HORIZON, a été de :

- +0,9 lettres dans le groupe IVT simulées puis ranibizumab 0,5 mg,
- -0,7 lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg.

**Figure 1** : Etude HORIZON - Evolution de la MAVC au cours des études BRAVO et HORIZON dans les différents groupes de traitement chez les patients avec une OBVR depuis l'inclusion dans l'étude BRAVO



### Résultats chez les patients OM-OVCR

A l'inclusion dans l'étude HORIZON, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale de l'étude CRUISE a été de +9,4 lettres dans le groupe placebo, + 14,9 lettres dans le groupe ranibizumab 0,3 mg et + 16,2 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg.

Au total, 87% (n=304) des patients inclus dans l'étude CRUISE ont participé à la phase d'extension HORIZON, ils ont reçu lors de celle-ci :

- des IVT simulées (n=98), A noter que les patients recevaient du ranibizumab 0,5 mg dès le 6<sup>ème</sup> mois de suivi
- ranibizumab 0,3 mg (n=107), il s'agit d'une posologie hors-AMM ;
- ranibizumab 0,5 mg (n=99).

Les patients étaient majoritairement des hommes (56,6%), âgés en moyenne de 66,2 à 68,3 ans. La MAVC moyenne des patients était de 59,8 à 64,7 lettres à l'inclusion dans l'étude HORIZON en fonction des groupes.

#### Données descriptives à 12 mois

A 12 mois de suivi, les données étaient disponibles chez 181 patients sur les 304 inclus : 60 dans le groupe IVT simulées, 70 dans le groupe ranibizumab 0,3 mg et 51 dans le groupe ranibizumab 0,5 mg.

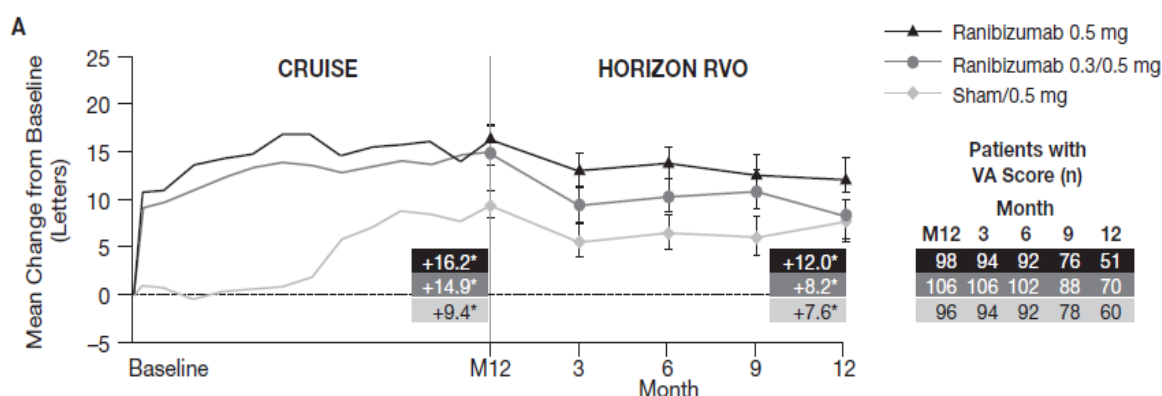
Le nombre moyen d'injections au cours des 12 mois de suivi a été de 2,9 à 3,8 selon les groupes.

#### Variation de la MAVC à 12 mois

Après 12 mois de suivi, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur à l'inclusion dans HORIZON a été de :

- -4,2 lettres dans le groupe IVT simulées puis ranibizumab 0,5 mg,
- -4,1 lettres dans le groupe ranibizumab 0,5 mg.

**Figure 2 :** Etude HORIZON - Evolution de la MAVC au cours des études CRUISE et HORIZON dans les différents groupes de traitement chez les patients avec une OVCR depuis l'inclusion dans l'étude CRUISE



#### ➤ Etude RETAIN

Il s'agit d'une étude de suivi prospective, en ouvert, sur 24 mois supplémentaires des patients ayant terminé l'étude HORIZON, eux-mêmes provenant des études BRAVO (34 patients avec un OM-OBVR) et CRUISE (32 patients avec un OM-OVCR).

L'objectif était d'évaluer le maintien de l'efficacité, en termes de variation de la MAVC, et la tolérance, à 48 mois de traitement au total (12 mois de traitement dans les études BRAVO et CRUISE + 12 mois de traitement dans HORIZON + 24 mois de traitement supplémentaire). Les patients inclus étaient issus des 3 groupes de traitement des études BRAVO et CRUISE (IVT simulées, ranibizumab 0,3 mg et ranibizumab 0,5 mg)

Chez les patients ayant un OM-OBVR, le nombre moyen annuel d'injections de ranibizumab a été de 2,6 la 2<sup>ème</sup> année, 2,1 la 3<sup>ème</sup> année et 2,0 la 4<sup>ème</sup> année.

Chez les patients ayant un OM-OVCR, le nombre moyen annuel d'injections de ranibizumab a été de 4,5 la 2<sup>ème</sup> année, 3,6 la 3<sup>ème</sup> année et 3,3 la 4<sup>ème</sup> année.

#### Variation de la MAVC à 48 mois chez les patients OM-OBVR

A 48 mois, chez les 28 patients pour lesquels les données étaient disponibles, la MAVC moyenne a été de 74,1 lettres, avec une amélioration moyenne de +20,1 lettres par rapport à l'inclusion dans l'étude BRAVO. Cette amélioration n'était pas significativement différente de celle observée à la fin de l'étude BRAVO.

### Variation de la MAVC à 48 mois chez les patients OM-OVCR

A 48 mois, la MAVC moyenne était de 64,0 lettres, avec une amélioration de +14,0 lettres par rapport à l'inclusion dans l'étude CRUISE. Cette amélioration n'était pas significativement différente de celle observée à la fin de l'étude CRUISE.

## **09.2 Tolérance/Effets indésirables**

### **9.2.1 Données issues des études cliniques**

#### ➤ **Résultats de chez les patients avec un OM-OBVR (COMRADE-B)**

Dans cette étude, le ranibizumab 0,5 mg administré en injections intravitréennes mensuelles pendant 3 mois puis selon un schéma PRN a été comparé à la dexaméthasone en implant intravitréen, pendant 6 mois, chez des patients ayant un OM-OBVR.

Au total, 244 patients ont été inclus dans cette étude parmi lesquels 8 ont arrêté le traitement suite à la survenue d'un événement indésirable (EI) :

- 2 patients du groupe ranibizumab en raison d'une infection respiratoire et d'une insuffisance rénale aigüe
- 6 patients du groupe dexaméthasone en raison de l'œdème maculaire (n=4), perte de l'acuité visuelle (n=1) et des douleurs oculaires (n=1)

Les EI oculaires les plus fréquents (>10% dans un des groupes) concernant l'œil traité étaient les hyperhémies oculaires (12,7% dans le groupe ranibizumab vs 17,8% dans le groupe dexaméthasone), les hémorragies conjonctivales (9,5% vs 11,9%), les douleurs oculaires (7,1% vs 11,0%) et les augmentations de la pression intra-oculaire (1,6% vs 14,4%).

Les EI non oculaires les plus fréquents (>10% dans un des groupes) étaient les rhinopharyngites (15,9% dans le groupe ranibizumab vs 17,8% dans le groupe dexaméthasone), l'augmentation de la pression intra oculaire (2,4% vs 16,1%) et les maux de têtes (10,3% vs 9,3%).

#### ➤ **Résultats chez les patients avec un OM-OVCR (COMRADE-C)**

Dans cette étude, le ranibizumab 0,5 mg administré en injections intravitréennes mensuelles pendant 3 mois puis selon un schéma PRN a été comparé à la dexaméthasone en implant intravitréen, pendant 6 mois, chez des patients ayant un OM-OVCR.

Au total, 243 patients ont été inclus dans cette étude parmi lesquels 30 ont arrêté le traitement suite à la survenue d'un événement indésirable (EI) :

- 2 patients du groupe ranibizumab en raison d'une perte totale de la vue (n=1) et de l'œdème maculaire (n=1)
- 28 patients du groupe dexaméthasone en raison notamment de l'œdème maculaire (n=12), perte de l'acuité visuelle (n=13) ischémie rétinienne (n=3)

Les EI oculaires les plus fréquents (>10% dans un des groupes) concernant l'œil traité étaient les œdèmes maculaires (11,3% dans le groupe ranibizumab vs 17,6% dans le groupe dexaméthasone), les douleurs oculaires (12,1% vs 12,6%), les pertes d'acuité visuelle (6,5% vs 18,5%), les hémorragies conjonctivales (12,9% vs 10,9%) et les hyperhémies oculaires (11,3% vs 12,6%). Il a également été rapporté 8 cas de glaucomes et 6 cas d'hypertension oculaire dans le groupe dexaméthasone.

Les EI non oculaires les plus fréquents (>10% dans un des groupes) étaient les rhinopharyngites (7,3% dans le groupe ranibizumab vs 10,1% dans le groupe dexaméthasone).

#### ➤ **Résultats des études HORIZON et RETAIN : suivi à 2 et 4 ans**

L'étude HORIZON est d'une phase d'extension de 24 mois des études pivots BRAVO et CRUISE dont l'objectif principal était le suivi, en ouvert, de la tolérance à long terme.

Au cours de cette phase d'extension, les patients étaient traités pendant 24 mois par ranibizumab 0,5 mg selon un schéma PRN. Dans les études initiales, les patients traités par ranibizumab avaient reçu des injections mensuelles durant 6 mois.

L'analyse de la tolérance a porté sur les 608 patients inclus, ayant reçu au moins 1 injection de ranibizumab, que ce soit lors de l'étude initiale ou pendant l'étude d'extension.

Il est à noter qu'il était défini dans le protocole que les patients devaient arrêter l'étude 30 jours après l'octroi de l'autorisation de ranibizumab dans l'indication du traitement des OVR par la Food and Drug Administration (FDA). Ainsi, la plupart des patients sont sortis de l'étude prématurément et l'ensemble des critères de jugement ont été évalués à 12 mois de suivi uniquement chez 63% des patients inclus. Le 12<sup>ème</sup> mois de suivi de l'étude HORIZON correspond à un suivi de 24 mois de traitement au total (12 mois de traitements dans les études BRAVO et CRUISE + 12 mois de suivi avec retraitement possible dans HORIZON).

L'étude RETAIN est une étude de suivi prospectif en ouvert, sur 24 mois supplémentaires, de 68 patients ayant terminé l'étude HORIZON, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance au long terme du traitement par ranibizumab. Les résultats correspondent à 48 mois de traitement au total (12 mois de traitement dans les études BRAVO et CRUISE + 12 mois de traitement dans HORIZON + 24 mois de traitement supplémentaire).

Le profil de tolérance du ranibizumab observé au cours des études HORIZON et RETAIN a été similaire à celui observé chez les patients traités par ranibizumab pour une DMLA néovasculaire et pour un œdème maculaire diabétique. Les événements indésirables observés ont été conformes à ceux mentionnés dans le RCP de LUCENTIS.

## 9.2.2 Données issues des PSUR

Les données de sécurité présentées constituent une synthèse des données internationales de tolérance incluses dans le dernier PSUR soumis aux autorités (EMA) le 1<sup>er</sup> septembre 2014 qui couvre la période du 1<sup>er</sup> juillet 2013 au 30 juin 2014.

Les « risques identifiés » associés au traitement par LUCENTIS et présentés dans le plan de gestion des risques sont les suivants : endophtalmie, inflammation intraoculaire, déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine, déchirure de la rétine, décollement de la rétine, augmentation de la pression intraoculaire, cataracte, hémorragie vitréenne et réaction d'hypersensibilité.

Les « risques potentiels » associés au traitement par LUCENTIS et présentés dans le plan de gestion des risques sont les suivants : infarctus du myocarde, événements thromboemboliques artériels non myocardiques, événements thromboemboliques veineux, hypertension artérielle, hémorragie non oculaire, protéinurie, altération du flux sanguin rétinien (incluant l'occlusion de l'artère centrale de la rétine), glaucome et surdosage lié à l'injection de la totalité du volume contenu dans la seringue pré-remplie.

L'exposition à LUCENTIS sur cette période a été estimée à 634 4000 patients dans le monde dont 291 200 en Europe.

Au cours de cette période, 17 690 nouveaux cas d'effets indésirables ont été notifiés soit une augmentation de +168% par rapport au dernier PSUR (2012-2013).

Cette augmentation est très supérieure à celle correspondant à l'augmentation de l'exposition au produit qui est d'environ 11%. Cette augmentation est liée à une augmentation (+47%) du nombre d'observations rapportées lors de nouveaux essais cliniques débutés pendant la période d'étude du PSUR 11, ainsi qu'à une augmentation très importante (+ 392 %) des notifications provenant des études post-commercialisation, en particulier des « programmes-patients » et des études observationnelles incluant l'étude LUMINOUS.

S'agissant des décès, les données du PSUR 11 confirment une proportion élevée (88%) rapportée lors des études post-commercialisation, principalement (2/3 des cas) au cours « des programmes patients », déjà observée lors des PSUR précédents. Il s'agit de décès sans cause connue notifiés majoritairement (2/3) chez les patients traités pour DMLA.

S'agissant des risques potentiels et identifiés dans le cadre du PGR, il n'a pas été observé de modification de leur fréquence et de leur sévérité. En dehors de la protéinurie – pour laquelle il est

proposé que des mesures de pharmacovigilance standards soient appliquées – ces risques vont continuer à être surveillés de façon approfondie.

### 9.2.3 Données issues du RCP

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

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

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

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés ( $< 1\%$ ) mais plus graves comprennent des endophtalmies, des cécités, des décollements de la rétine, des déchirures rétinienes et des cataractes traumatiques iatrogènes.

## 09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel septembre 2014), le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données dans l'indication concernée.

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de marché interne spécifique à l'indication étudiée :

### - Utilisation de LUCENTIS chez les patients ayant un OM-OBVR

Les médecins déclarent utiliser préférentiellement LUCENTIS comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention (40%) de l'OM-OBVR, suivi par OZURDEX (38%) et le laser (29%, dont 10% en association avec LUCENTIS).

Les patients débutant un traitement par LUCENTIS reçoivent 5,1 injections en moyenne durant la 1<sup>ère</sup> année, dont 2,2 injections en moyenne au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, correspondant à la phase d'induction du traitement.

La fréquence des injections est plus faible mais constante au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> années de traitement avec respectivement 2,9 et 2,1 injections.

### - Utilisation de LUCENTIS chez les patients ayant un OM-OVCR

Les médecins déclarent utiliser préférentiellement OZURDEX comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention (48%) de l'OM-OVCR, suivi par LUCENTIS (42%) et d'autres anti-VEGF (14%), le laser n'étant jamais utilisé.

Les patients débutant un traitement par LUCENTIS reçoivent 5,8 injections en moyenne durant la 1<sup>ère</sup> année, dont 2,2 injections en moyenne au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, correspondant à la phase d'induction du traitement.

La fréquence des injections est plus faible mais constante au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> années de traitement avec respectivement 3,0 et 2,3 injections.

## 09.4 Résumé & discussion

### Efficacité

L'efficacité et la tolérance du ranibizumab 0,5 mg en injections intravitréennes ont été évaluées comparativement à la dexaméthasone 700 µg en implant intravitréen dans deux études de phase III, randomisées en double aveugle chez des patients ayant un OM-OBVR (COMRADE-B), ou un



OM-OVCR (COMRADE-C). Les patients sous ranibizumab ont eu 3 injections mensuelles (M1 à M3) puis des injections PRN jusqu'à M6 en fonction de l'acuité visuelle et de l'épaisseur centrale de la rétine. Les patients du groupe dexaméthasone ont reçu l'implant à la première injection puis 2 IVT simulées mensuelles et des IVT simulées selon un schéma PRN après M3.

Chez les patients ayant un OM-OBVR, la moyenne des variations de la MAVC, mesurée à chaque visite mensuelle de M1 à M6 (critère de jugement principal), a été plus importante avec le ranibizumab qu'avec la dexaméthasone : +14,15 lettres sur l'échelle ETDRS versus +9,66, soit une différence de +4,49 lettres ( $p < 0,0001$ ). Cette différence est inférieure au seuil de pertinence clinique de +5 lettres.

Le pourcentage de patient ayant eu un gain de MAVC d'au moins 15 lettres à 6 mois (critère de jugement secondaire) a été plus élevé avec le ranibizumab qu'avec la dexaméthasone (61,1% vs 37,3%, soit une différence de 23,8%,  $p = 0,0002$ ).

Chez les patients ayant un OM-OVCR, la moyenne des variations de la MAVC, mesurées à chaque visite mensuelle de M1 à M6 (critère de jugement principal), a été plus importante avec le ranibizumab qu'avec la dexaméthasone : +12,86 lettres vs +2,96 lettres soit une différence de +9,91 lettres ( $p < 0,0001$ ) cliniquement pertinente.

Le pourcentage de patient ayant eu un gain de MAVC d'au moins 15 lettres à 6 mois (critère de jugement secondaire) a été plus élevé avec le ranibizumab qu'avec la dexaméthasone (58,9% vs 18,5%, soit une différence de 40,4%,  $p < 0,0001$ ).

Ces résultats montrent que LUCENTIS apporte une quantité d'effets plus importante qu'OZURDEX en termes de variation de la MAVC mesurée sur l'ensemble des 6 premiers mois de traitement et en particulier au sixième mois, chez les patients ayant un OM secondaire à une OBVR ou une OVCR.

Cependant, ces résultats comportent des faiblesses méthodologiques avec un risque de biais en raison des nombreuses déviations majeures au protocole (respectivement 26,2% et 33,1% dans le groupe ranibizumab et 40,7% et 63% dans les études COMRADE-B et COMRADE-C) et du maintien discutable du double aveugle. De plus, bien que le schéma actuel d'administration d'OZURDEX ne prévoit pas de nouvelle administration avant 6 mois, des études sont en cours pour optimiser ce schéma thérapeutique.

Pour rappel, les données disponibles pour OZURDEX montrent dans une étude (sur les deux études réalisées) ayant inclus 403 patients atteints d'un OM secondaire à une OBVR ou une OVCR que le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC d'au moins 15 lettres (critère de jugement principal) a été plus important qu'avec l'injection simulée de l'implant après 3 mois de traitement (22,4% versus 12,4% ;  $p = 0,008$ ). Cette différence n'était plus observée après 6 mois (19,4% versus 18,3%). Dans la deuxième étude, les résultats en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain d'au moins 15 lettres, évalué uniquement à 6 mois, n'ont pas montré de différence entre la dexaméthasone et l'injection simulée de l'implant.

Ces résultats pourraient s'expliquer par un épuisement de la concentration de dexaméthasone dans l'implant après 6 mois. On ne dispose pas de données évaluant l'efficacité d'OZURDEX à plus long terme après une 2<sup>ème</sup> injection de l'implant de dexaméthasone, ni versus injection simulée, ni versus ranibizumab.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni deux études de suivi à long terme, permettant d'avoir un recul d'utilisation continu de 2 ans dans l'étude HORIZON (phase d'extension des études pivots BRAVO et CRUISE) et de 4 ans dans l'étude RETAIN (phase d'extension de l'étude HORIZON). Ces études ont montré un maintien de l'efficacité à long terme. Toutefois, ces résultats issus d'études ouvertes, ayant inclus un nombre restreint de patients, tous traités par ranibizumab dans ces phases de suivis, avec arrêt prématuré de l'étude HORIZON, ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

### **Tolérance**

Le profil de tolérance du ranibizumab chez les patients atteints d'occlusions veineuses rétinienne est similaire à celui observé chez les patients atteints de DMLA néovasculaire ou d'œdème maculaire diabétique traités par ranibizumab. Les injections intravitréennes ont été associées à



des endophtalmies (< 1%), des inflammations intraoculaires, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures de la rétine, et des cataractes traumatiques. Des élévations transitoires ou prolongées de la pression intraoculaire ont été observées ( $\geq 10\%$ ). Les effets indésirables non oculaires très fréquents ( $\geq 10\%$ ) sont une rhinopharyngite, des céphalées et une arthralgie, et fréquents ( $\geq 1\%$  et < 10%), une anémie, des réactions d'hypersensibilité, une anxiété, une toux et des nausées. Les événements thromboemboliques myocardiques et non myocardiques font partie des risques surveillés dans le plan de gestion des risques du ranibizumab.

Le profil de tolérance est différent avec OZURDEX (uniquement oculaires, les plus fréquents étant l'augmentation de la pression oculaire (24%) et une hémorragie conjonctivale (14,7%, liée à la procédure d'injection).

Les nouvelles données issues des études cliniques et de la pharmacovigilance n'ont pas modifié le profil de tolérance du ranibizumab dans le traitement des œdèmes maculaires secondaires à une occlusion veineuse rétinienne.

## 09.5 Programme d'études

Dans son avis du 18 janvier 2012, la Commission avait souhaité « disposer de données complémentaires, à moyen et long termes, en vue de la réévaluation de LUCENTIS, sur les principaux points suivants :

- les caractéristiques des patients pris en charge pour occlusion veineuse rétinienne avec ou sans LUCENTIS ;
- les modalités de la prise en charge de ces patients (examens réalisés lors du bilan et au cours du suivi, différents traitements entrepris, nombre de retraitement éventuels et délai de retraitement) ;
- les effets indésirables des patients traités par LUCENTIS avec la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- l'évolution de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients.

La durée de suivi des patients devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission de la transparence. »

Afin de répondre aux interrogations de la Commission et du CEPS sur les conditions de traitement par LUCENTIS en pratique réelle et le maintien de l'efficacité et de la tolérance à long terme, le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle française BOREAL dont l'objectif principal est d'évaluer en, pratique courante, l'évolution de l'acuité visuelle à 6 mois.

L'étude comporte 4 composantes :

- un registre OM-OBVR (étude transversale) de 1 000 patients,
- un registre OM-OVCR (étude transversale) de 1 000 patients,
- une cohorte OM-OBVR de 320 patients prospective avec un suivi de 24 mois,
- une cohorte OM-OVCR de 320 patients prospective avec un suivi de 24 mois,

Les inclusions ont débuté en décembre 2013, les premiers résultats seront disponibles au cours de l'année 2015.

De plus, pour répondre à la demande des autorités de santé, le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle mondiale LUMINOUS dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab dans toutes les indications de l'AMM, dans le cadre de la pratique réelle.

Actuellement, cette étude est en cours de recrutement ; 25 000 patients ont déjà été inclus dont 119 patients ayant un OM-OBVR et 119 ayant un OM-OVCR. Le rapport d'étude doit être transmis à l'EMA au cours du dernier trimestre de l'année 2017.

Enfin, 2 études évaluant le schéma posologique de ranibizumab sont en cours :

- étude BRIGHTER : étude de phase IIIb de supériorité de 24 mois, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité et la tolérance de ranibizumab avec ou sans photocoagulation au laser et celles de la photocoagulation au laser seule chez des patients ayant un OM-OBVR.

- étude CRYSTAL : étude de phase IIIb à un bras de 24 mois, multicentrique, en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance de ranibizumab en monothérapie administré selon le schéma PRN recommandée par l'AMM chez 357 patients avec un OM-OVCR.

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de de branche veineuse rétinienne, LUCENTIS est un traitement de première intention, comme OZURDEX (implant intravitréen de dexaméthasone).

Dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine, LUCENTIS est un traitement de première intention, comme OZURDEX et EYLEA (afibercept en injection intravitréenne).

Des données de comparaison directe entre LUCENTIS et OZURDEX sont désormais disponibles. Néanmoins, ces nouvelles données ne permettent pas de recommander un traitement par rapport à l'autre en raison de faiblesses méthodologiques (déviations majeures au protocole) ainsi qu'en raison de l'absence de pertinence clinique sur le critère de jugement principal (moyenne des variations de la MAVC après 6 mois) pour les patients ayant un OM-OBVR. Aucune donnée de comparaison d'EYLEA versus LUCENTIS ou OZURDEX n'est disponible à ce jour.

Ainsi, le choix entre EYLEA, LUCENTIS et OZURDEX doit se faire en tenant compte de leur efficacité propre, des caractéristiques du patient, des contre-indications, des effets indésirables potentiels, du schéma de traitement et des contraintes de suivi. Par conséquent, l'âge du patient, sa capacité à se déplacer pour recevoir des injections pluriannuelles dans le cas d'EYLEA et LUCENTIS, la présence du cristallin et l'existence d'un glaucome en raison du risque d'hypertension intraoculaire accru et de cataracte avec OZURDEX, seront des critères importants à prendre en compte pour l'instauration de l'un ou l'autre de ces traitements.

## 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 011.1 Service Médical Rendu

► L'occlusion veineuse rétinienne est une affection oculaire atteignant la rétine et, en son centre, la macula responsable de la vision des détails. Elle entraîne un retard circulatoire, des infiltrations et un œdème de la macula responsable d'une baisse de l'acuité visuelle.

Le pronostic fonctionnel dépend de la forme clinique de l'occlusion veineuse rétinienne : on en distingue deux formes principales, une forme ischémique de mauvais pronostic visuel et une forme bien perfusée (dite œdémateuse) de meilleur pronostic.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Ces spécialités sont des traitements de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

► Intérêt de santé publique :

De par leur faible nombre, le poids des occlusions veineuses rétinienne sur la santé publique est faible.

La réduction de la déficience visuelle constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO).

Au vu des données disponibles, un impact modéré de la spécialité LUCENTIS est attendu sur la morbidité liée à ces pathologies, en termes de maintien de l'acuité visuelle.

En l'absence de donnée disponible ou pertinente, l'impact de LUCENTIS sur la qualité de vie et l'organisation des soins n'est pas quantifiable.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique est discutable, du fait notamment d'incertitudes sur les modalités de prise en charge, en particulier sur le nombre d'injections optimal et sur les critères de retraitement.

La spécialité LUCENTIS, pourrait apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié, tout comme EYLEA et OZURDEX. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence un impact supplémentaire de LUCENTIS en termes de morbidité par rapport à ses alternatives thérapeutiques.

En conséquence, un impact de santé publique est attendu par la spécialité LUCENTIS. Cet intérêt est faible.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/mL, solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie est important dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de LUCENTIS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) et aux posologies de l'AMM.**

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

## **011.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

LUCENTIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à OZURDEX dans le traitement de la baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine.

## **012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION**

---

► **Conditionnements**

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

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

LUCENTIS reste un médicament d'exception : la fiche d'information thérapeutique est actualisée en conséquence.

► **Demandes de données**

La Commission souhaite disposer des données des études observationnelles LUMINOUS et BOREAL dès qu'elles seront disponibles.