

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 30 novembre 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : AFSS1633777A

Le ministre de l'économie et des finances et la ministre des affaires sociales et de la santé,
Vu le code de la santé publique ;
Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17 et R. 163-2 à R. 163-14 ;
Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application des articles R. 163-2 et R. 165-1 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 dudit code ;
Vu l'arrêté du 29 mars 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;
Vu les avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 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 EYLEA figure en annexe II du présent arrêté.

Art. 2. – La fiche d'information thérapeutique relative à EYLEA qui figurait en annexe II de l'arrêté du 29 mars 2016 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 son annexe au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 30 novembre 2016.

*La ministre des affaires sociales
et de la santé,*

Pour la ministre et par délégation :

*La sous-directrice de la politique
des produits de santé et de la qualité
des pratiques et des soins,*

C. CHOMA

*Le ministre de l'économie
et des finances,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*

T. WANECQ

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*

T. WANECQ

ANNEXES

ANNEXE I

EXTENSION D'INDICATION

La prise en charge des spécialités ci-dessous est étendue à l'indication suivante :

Traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.

CODE CIP	PRÉSENTATION
34009 267 836 7 9	EYLEA 40 mg/ml (afibercept), solution injectable en flacon (B/1) (laboratoires BAYER SANTE)
34009 267 835 0 1	EYLEA 40 mg/ml (afibercept), solution injectable en seringue pré-remplie (B/1) (laboratoires BAYER SANTE)

Ces spécialités sont prescrites conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

ANNEXE II

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

EYLEA (afibercept)

(Laboratoire BAYER SANTÉ)

MÉDICAMENT D'EXCEPTION

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. article R. 163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception (www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 seringue pré-remplie (CIP : 34009 267 835 0 1)

EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 267 836 7 9)

1. Indications remboursables (*)

Chez l'adulte :

- traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ;
- traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) ;
- traitement de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée ;
- traitement de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.

2. Conditions de prescription et de délivrance ()**

Liste I

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

3. Modalités d'utilisation ()**

Voir le RCP.

4. Stratégie thérapeutique ()**

4.1. DMLA

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

Selon les recommandations de la HAS (juin 2012(1), dès que le diagnostic de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire est posé, il est recommandé d'instaurer le plus précocement possible (< 10 jours) un traitement par anti-VEGF par voie intravitréenne, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial.

La photothérapie dynamique (PTD) utilisant la vertéporphine (VISUDYNE) peut être utilisée en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF et dans certaines formes cliniques en combinaison aux anti-VEGF (vasculopathie polypoïdale par exemple). VISUDYNE n'est plus indiqué dans la DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne occulte.

Les anti-VEGF ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire (humide, exsudative) de la DMLA » sont le ranibizumab (LUCENTIS), l'afibercept (EYLEA) et le

pegaptanib (MACUGEN). En pratique, MACUGEN est très peu prescrit. Le bévacizumab (AVASTIN) est utilisé dans cette indication en dehors du cadre de son AMM.

Selon les recommandations de la HAS sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la DMLA (2012) (1), les visites de suivi doivent comporter, une mesure d'acuité visuelle, un examen du fond d'œil et un OCT et, si nécessaire une angiographie à la fluorescéine.

Les critères d'arrêt du traitement sont :

- réaction d'hypersensibilité suspectée ou établie ;
- meilleure acuité visuelle corrigée < 15 lettres sur l'échelle ETDRS dans l'œil traité lors de deux visites consécutives attribuable à la DMLA ;
- diminution de l'acuité visuelle \geq 30 lettres comparée à l'acuité visuelle de base ou à la meilleure acuité notée depuis le départ et en l'absence d'hématome sous-rétinien ou de déchirure de l'épithélium pigmentaire ;
- signes de détérioration morphologique de la lésion, malgré un traitement optimal.

4.2. OBVR et OVCR

On distingue deux formes principales d'occlusion veineuse rétinienne : 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.

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), le ranibizumab (LUCENTIS), l'aflibercept (EYLEA) et la dexaméthasone en implant intravitréen (OZURDEX) sont les traitements de première intention.

Seules des données de comparaison directe entre LUCENTIS et OZURDEX sont disponibles dans les OVCR ; elles ne permettent pas de recommander un traitement par rapport à l'autre en raison de faiblesses méthodologiques (déviations majeures au protocole).

En l'absence de données démontrant la supériorité de l'un de ces médicaments par rapport aux autres, 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.

Il n'y a pas de donnée ayant évalué l'intérêt d'utiliser un deuxième anti-VEGF en cas d'échec de d'un premier anti-VEGF.

Dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à une OBVR, la photocoagulation au laser en grille peut être utilisée dans les formes datant de plus de trois mois.

Des traitements chirurgicaux de l'œdème maculaire peuvent être mis en œuvre : vitrectomie, neurotomie radiale optique, anastomose veineuse chorioretinale, gainotomie adventielle artérioveineuse. Ces traitements n'ont pas été évalués dans le cadre d'une étude clinique.

Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écartier les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF et au cours du suivi. En effet, une évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est donc recommandé de la surveiller. La réalisation d'une OCT est également recommandée pour le diagnostic et le suivi du traitement.

4.3. OMD

Le choix du traitement dépend à la fois du niveau de l'acuité visuelle et des données anatomiques (examen par angiographie à la fluorescéine et OCT). Dans tous les cas, une prise en charge optimale du diabète (respect des objectifs d'HbA1c), ainsi que la recherche et la prise en charge des autres facteurs de risque associés à l'OMD (en particulier l'hypertension artérielle, mais aussi dyslipidémie et syndrome d'apnées du sommeil) sont recommandées.

La photocoagulation au laser et les anti-VEGF sont les traitements de première intention. La mise les recommandations récentes du *Royal College of Ophthalmologists* (2012) (2) préconisent un traitement par anti-VEGF à partir d'une acuité visuelle inférieure ou égale à 6/10.

La photocoagulation laser focale est le traitement des formes focales d'OMD n'impliquant pas le centre de la macula (sans baisse visuelle significative) ou en cas d'atteinte centrale (avec baisse visuelle) secondaire à des diffusions à partir de microanévrismes à distance prudente du centre de la macula (> 1 000 à 1 500 μ m de la fovéola).

Le traitement par anti-VEGF en injections intravitréennes doit être réservé aux OMD ne pouvant être traités par laser, c'est-à-dire les formes diffuses et les formes focales impliquant le centre de la macula ou en présence de microanévrismes proches du centre de la macula (à moins de 1 000 à 1 500 μ m de la fovéola).

En cas d'œdème diffus ne réagissant pas aux anti-VEGF et aux corticoïdes en injection intravitréenne, une photocoagulation en grille peut être proposée.

En l'absence de données spécifiques, les anti-VEGF ne sont pas recommandés dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses.

Dans le cas particulier des OMD compliqués par un œdème maculaire tractionnel, une vitrectomie est indiquée pour relâcher la traction. En cas de territoires ischémiques (notamment en périphérie rétinienne) et de néovaisseaux pré-rétiens, une photocoagulation laser pan-rétinienne peut être proposée pour prévenir les complications des formes proliférantes de rétinopathie diabétique (hémorragies intra-vitréennes, glaucome néovasculaire et décollement de rétine jusqu'à la perte fonctionnelle de l'œil).

L'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (ILUVIEN, avis favorable de la Commission de la transparence mais non remboursable à ce jour) a une AMM dans le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD en cas d'échec des anti-VEGF et de la photocoagulation au laser du fait des effets secondaires potentiels (cataracte et surtout hypertension oculaire).

L'implant intravitréen de dexaméthasone (OZURDEX), a obtenu en août 2014 une extension d'indication dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD chez des patients pseudophaques, ou considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas.

4.4. NVC myopique

Les anti-VEGF ranibizumab (LUCENTIS) et aflibercept (EYLEA) sont des traitements de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte. Dans les études, ces traitements ont permis un gain d'acuité visuelle à douze mois, alors que VISUDYNE (photothérapie dynamique associée à la vertéporfine) a seulement permis le maintien de l'acuité visuelle.

Cependant, les données du ranibizumab sont très limitées chez les patients ayant une localisation extrafovéolaire des NVC qui ne représentaient que 4 % de la population incluse dans l'étude RADIANCE, et il n'existe pas de données pour ces patients avec l'aflibercept. En cas de néovascularisation choroïdienne extrafovéolaire, une photocoagulation par laser peut s'envisager, dans la mesure où la lésion néovasculaire reste à distance de la fovea.

Des données obtenues avec le ranibizumab, bien que limitées, issues de trois études publiées (Chan *et al.* Br J Ophthalmol 2009, Ruiz-Moreno *et al.* Br J Ophthalmol 2009(3)) et de l'étude RADIANCE (38 patients dans le groupe vertéporfine ont été traités par ranibizumab après 3 mois), suggèrent que le retard de mise sous traitement par anti-VEGF, ne permet pas d'atteindre un gain visuel maximal.

Le diagnostic initial de la néovascularisation choroïdienne doit être confirmé par l'angiographie à la fluorescéine associée à la tomographie à cohérence optique (OCT) avant de traiter par anti-VEGF. En effet, d'une part, elle précise la taille des éventuels néovaisseaux et d'autre part, elle permet le diagnostic différentiel avec une hémorragie par rupture de la membrane de Bruch spontanément favorable mais avec un tableau clinique très proche de celui d'une éventuelle néovascularisation.

Le suivi du traitement par anti-VEGF nécessite une mesure soignée de l'acuité visuelle, du fond d'œil, et l'OCT qui permettent de guider les indications éventuelles de retraitement (baisse d'acuité visuelle et/ou signes d'activité de la maladie). L'angiographie rétinienne peut être nécessaire notamment en cas d'apparition d'une baisse visuelle difficile à expliquer par l'OCT et/ou si l'interprétation de l'OCT est délicate du fait des particularités anatomiques de la myopie forte (distension du pôle postérieur liée à l'allongement axial excessif des yeux myopes, amincissement rétinio-choroïdien scléral) et de l'infiltration liquidienne souvent peu marquée chez ces patients (seuls 34,5 % à 40,5 % des patients avaient une infiltration liquidienne à l'OCT lors du diagnostic dans l'étude RADIANCE). L'angiographie peut en effet montrer une extension des néovaisseaux ne s'accompagnant pas toujours d'une infiltration liquidienne ou d'un épaissement rétinien franc identifiable à l'OCT.

Une surveillance particulière du risque de survenue de déchirure rétinienne et de décollement de rétine est recommandée chez les myopes forts traités par anti-VEGF. En effet, le risque majeur de déchirure rétinienne et de décollement rétinien lié à la myopie forte s'ajoute à celui lié au traitement par anti-VEGF.

5. SMR/ASMR (*)

La CT a évalué ce médicament les 03/04/2013, 11/06/2014, 18/03/2015, 06/01/2016 et 20/07/2016. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

Service médical rendu

Le service médical rendu par les spécialités EYLEA 40 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon, est :

- important dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte ;
- important dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) ;
- important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) chez l'adulte ;
- important dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité

visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée ; il est insuffisant dans les autres cas.

- important chez l'adulte dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.

Amélioration du service médical rendu

EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable dans le traitement de la DMLA.

EYLEA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à LUCENTIS, 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).

Comme LUCENTIS, EYLEA 40 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR).

Comme LUCENTIS, EYLEA 40 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Compte tenu de :

- de la démonstration d'efficacité d'EYLEA versus injection simulée ;
- du caractère cliniquement pertinent de la différence entre les groupes de traitement en termes de meilleure acuité visuelle corrigée à vingt-quatre semaines ;
- du maintien de cette efficacité à plus long terme ;
- malgré l'absence de comparaison à un comparateur actif (LUCENTIS, VISUDYNE) ;
- d'une tolérance similaire à celle observée dans les autres indications.

EYLEA 40 mg/ml, solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) au même titre que LUCENTIS, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.

6. Prix et remboursement des présentations disponibles

Coût de traitement :

N° CIP	PRÉSENTATION	PPTTC
34009 267 836 7 9	EYLEA 40 mg/ml (aflibercept), solution injectable en flacon (B/1) (laboratoires BAYER SANTE)	681,66 €
34009 267 835 0 1	EYLEA 40 mg/ml (aflibercept), solution injectable en seringue pré-remplie (B/1) (laboratoires BAYER SANTE)	681,66 €

Taux de remboursement : 100 %.

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

(*) Cf. avis de la CT des 03/04/2013, 11/06/2014, 18/03/2015, 06/01/2016 et 20/07/2016, consultables sur le site de la HAS : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c_5267

(**) Cf RCP :

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php> ;

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Base de données publique des médicaments : <http://www.medicaments.gouv.fr>

(1) Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. HAS (juin 2012)

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1311607/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-dmla

(2) Diabetic retinopathy guidelines. The Royal College of Ophthalmologist. December 2012

(3) EPAR : EMA/716504/2012 (30 mai 2013)