



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments *Sommaire*

Juillet 2015

Médicament	Ranibizumab (Lucentis) (solution à 10 mg/ml pour injection intravitréenne; une dose de 0,5 mg, nouvelle injection à intervalle d'un mois s'il y a lieu)
Indication	La déficience visuelle due à la néovascularisation choroïdienne secondaire à la myopie pathologique
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Fabricant(s)	Novartis Pharma Canada inc.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a préparé le présent rapport d'examen. Outre des membres du personnel de l'ACMTS, l'équipe d'examen comprend un clinicien expert en ophtalmologie qui a offert conseils et observations sur l'exécution de l'examen et l'interprétation des constatations.

Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM – numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

La myopie pathologique (MP) est causée par l'allongement progressif et excessif de la longueur axiale de l'œil. Complication de la MP, la néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique peut gravement compromettre la vision¹. Le terme désigne l'apparition anormale de vaisseaux sanguins entre la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire rétinien². Les symptômes sont la baisse de vision, le scotome central ou la métamorphopsie³. La prévalence de la MP au Canada est de 0,084 % des adultes. La NVC myopique est l'une des principales causes de déficience visuelle chez les jeunes adultes³.

La thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine (Visudyne) (TPDv) est le traitement de référence de la NVC myopique au Canada. Elle freine la perte de vision en cas de NVC sous la fovéa et stabilise, sans l'améliorer, l'acuité visuelle (AV)⁵. Les antifacteurs de croissance vasculaire endothéliale de type A (inhibiteurs du VEGF-A) ranibizumab (Lucentis) et bévécizumab (Avastin) sont employés hors indication en monothérapie dans le traitement de la NVC myopique au Canada. Le ranibizumab est d'usage autorisé au Canada dans le traitement de la dégénérescence maculaire exsudative (forme néovasculaire) liée à l'âge, de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne et de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique. Dernièrement, Santé Canada a autorisé sa commercialisation dans le traitement de la déficience visuelle due à la néovascularisation choroïdienne secondaire à la myopie pathologique. Le médicament est offert en solution à 10 mg/ml pour injection intravitréenne en flacons à usage unique. La posologie recommandée est d'une seule injection initiale de 0,5 mg et de nouvelles injections à un mois d'intervalle si le suivi révèle des signes d'activité de la maladie.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique entrepris pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du ranibizumab en injection intravitréenne dans le traitement de la déficience visuelle due à la NVC secondaire à la myopie pathologique chez l'adulte.

Résultats et interprétation

Études retenues

Une seule étude a satisfait les critères d'inclusion déterminés pour les besoins de l'examen méthodique. L'étude RADIANCE (N = 277) est un essai clinique de phase 3, multicentrique, randomisé, à double insu, comparatif avec traitement de référence et s'étendant sur 12 mois. Les participants sont des adultes accusant une déficience visuelle due à la NVC secondaire à la MP. Le ranibizumab est l'intervention dans deux groupes, à des fins de stabilisation de l'AV dans le groupe I et selon l'activité de la maladie dans le groupe II, tandis que la TPDv est l'intervention dans le groupe III.

Dans les groupes I et II, le ranibizumab est administré par injection intravitréenne le jour 1. Le médicament est administré une seconde fois un mois plus tard aux participants du groupe I, puis le traitement par le ranibizumab cesse si l'AV demeure stable (pas de variation de l'AV depuis les deux consultations mensuelles précédentes). Si l'AV baisse, le traitement reprend à raison d'une injection par mois. Dans le groupe II, le traitement comprend la seule injection initiale en l'absence de signes d'activité de la maladie (déficience visuelle attribuable à un œdème rétinien ou sous-rétinien ou à un épanchement secondaire à la MP détecté à la tomographie par cohérence optique ou à l'angiofluorographie), mais il se poursuit si la maladie est active.

L'étude prévoit une première phase de comparaison directe entre les deux interventions s'étendant sur trois mois afin de savoir si le ranibizumab est supérieur à la TPDv. Le principal paramètre d'intérêt est la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC, soit la meilleure vision corrigée par des lunettes ou des verres de contact).

L'étude a pour objectif secondaire de déterminer si les deux régimes thérapeutiques contenant le ranibizumab sont non inférieurs l'un à l'autre au terme de six mois. Elle examine également des paramètres anatomiques, dont la variation de l'épaisseur rétinienne centrale (ÉRC), le liquide sous-rétinien, l'œdème rétinien et l'épanchement dû à la NVC. De plus, elle prévoit l'évaluation de la vision selon le questionnaire National Eye Institute Visual Function 25 (NEI-VFQ-25), de la qualité de vie selon le questionnaire EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) et du rendement au travail selon le questionnaire Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI:GH).

Efficacité

L'amélioration moyenne de la MAVC comparativement à la valeur initiale est de 11 lettres chez les personnes traitées par le ranibizumab et de 2 lettres chez les personnes traitées par la TPDv. Au terme de 3 mois, le ranibizumab a produit une amélioration de la MAVC statistiquement significative par comparaison avec la TPDv. Plus précisément, la différence d'amélioration de la MAVC entre les groupes I et II et le groupe III (TPDv) est respectivement de 8,5 lettres (intervalle de confiance [IC] à 95 % de [REDACTED]; $P < 0,00001$) et de 8,6 lettres (IC à 95 % de [REDACTED]; $P < 0,00001$). En outre, de 62 % à 66 % des personnes traitées par le ranibizumab jouissent d'un gain de MAVC de 10 lettres ou plus (ou parviennent à lire 84 lettres), ce qui n'est le cas que de 27 % des personnes traitées par la TPDv.

Les examinateurs du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) ont convenu que la différence minimale d'importance clinique (DMIC) dans la variation de la MAVC est probablement de 10 à 15 lettres, quoique le seuil soit plus bas pour certains auteurs. Comme l'amélioration de la MAVC de près de 9 lettres attribuable au ranibizumab, par rapport à celle amenée par la TPDv, est légèrement inférieure à la DMIC de 10 lettres, la portée clinique de l'amélioration due au ranibizumab comparativement à la TPDv est incertaine. En revanche, l'amélioration de la MAVC de 11 lettres par rapport à la valeur initiale attribuable au ranibizumab dépasse la DMIC, alors que celle due à la TPDv n'est que de 2 lettres. De plus, l'effet du traitement aurait sans doute été de plus grande ampleur (aurait pu dépasser la DMIC), si l'étude RADIANCE avait recruté des participants à la déficience visuelle plus prononcée (la définition de la NVC myopique utilisée comme critère de sélection étant moins stricte que ce que la littérature propose), car l'amélioration de la MVAC tend à être plus grande lorsque l'atteinte est plus marquée.

Au terme de six mois, la différence entre les deux groupes traités par le ranibizumab est de 0,1 lettre (IC à 95 % de -2,2 à 2,0), en deçà de la marge de non-infériorité de 5 lettres, indication de l'efficacité égale des deux régimes de ranibizumab. Dans la période d'étude de 12 mois, le nombre moyen d'injections de ranibizumab dans le groupe I (4,6 injections par patient), pour qui le traitement se poursuivait si l'AV n'était pas stabilisée, est plus grand que celui dans le groupe II (3,5 injections par patient), pour qui le traitement se poursuivait s'il y avait des signes d'activité de la maladie. Étant donné que le régime thérapeutique dans le groupe II est non inférieur à celui du groupe I sur le plan de l'efficacité, la monographie recommande un régime thérapeutique fondé sur l'activité de la maladie pour éviter des injections inutiles.

Dans les groupes du ranibizumab, l'ÉRC diminue de 61 µm à 78 µm contre une diminution de 12 µm dans le groupe de la TPDv. Selon toute apparence, le ranibizumab est plus efficace que la TPDv dans la réduction de l'ÉRC, aspect qui dénote l'évolution de la NVC. Dans la même veine, la variation d'autres paramètres anatomiques, le liquide sous-rétinien, l'œdème rétinien et l'épanchement découlant de la NVC, est numériquement favorable au ranibizumab par rapport à la TPDv.

Selon l'évaluation de la fonction visuelle à l'aide du questionnaire NEI-VFQ-25, l'amélioration due au ranibizumab (de 4 à 5 points), comparativement à l'état initial, dépasse la DMIC de 4 points, tandis que la TPDv ne produit pas d'amélioration importante (0,3 point). Les scores aux questionnaires EQ-5D et WPAI:GH ne varient pas dans la même mesure au sein d'un groupe ni d'un groupe à un autre; il est donc impossible de tirer une conclusion ferme au sujet de l'efficacité relative du ranibizumab et de la TPDv sous ces aspects.

Effets néfastes

Il n'y a pas d'abandons pour cause d'effets indésirables ni de décès au cours de l'étude. Notons néanmoins que tous les patients (4 %) ayant mis un terme à leur participation à l'étude sont des patients traités par le ranibizumab. L'incidence d'événements indésirables survenant durant le traitement est plus élevée dans les groupes du ranibizumab que dans le groupe de la TPDv, et la proportion de patients subissant un incident indésirable oculaire va de 37 % à 43 % des personnes traitées par le ranibizumab, alors qu'elle est de 27 % dans le groupe de la TPDv chez les patients qui ne sont pas passés au ranibizumab après 3 mois. Les incidents indésirables oculaires les plus fréquents sont l'hémorragie conjonctivale (occurrence globale de 9 %), la kératite ponctuée (5 %) et l'élévation de la pression intraoculaire (5 %); aucun de ces incidents ne s'est produit chez les personnes traitées par la TPDv.

Les incidents indésirables non oculaires sont également plus nombreux chez les participants traités par le ranibizumab (de 43 % à 50 % des patients de tous les groupes traités par le ranibizumab à un certain moment) que chez les patients non traités par ce médicament (33 %). Les incidents indésirables non oculaires les plus fréquents sont la rhinopharyngite (occurrence globale de 10 %) et la céphalée (7 %). Des patients non traités par le ranibizumab, aucun n'a éprouvé de céphalées.

Dans une proportion de 5 %, les patients traités par le ranibizumab ont subi un incident indésirable grave, alors qu'aucun des patients traités par la TPDv n'en a subi. La plupart (85 %) des incidents indésirables graves ne sont pas d'origine oculaire. Au nombre des effets néfastes oculaires notables dans les groupes du ranibizumab figurent la déchirure rétinienne (1 % à 2 %) et l'uvéite (1 %). Ces incidents peuvent être dus à l'injection ou au ranibizumab. Dans le groupe de la TPDv, notons la cécité (3 % des patients traités par la TPDv et le ranibizumab; 7 % des patients traités seulement par la TPDv) et la déficience visuelle (5 % des patients traités seulement par la TPDv), signes peut-être de lésions vasculaires choroïdiennes ou d'inefficacité de la TPDv.

L'incidence d'effets néfastes plus grande chez les patients traités par le ranibizumab que chez les autres dans l'étude RADIANCE peut être imputable au médicament à l'étude, mais également à l'injection intravitréenne comme telle, car les patients traités par la TPDv n'ont pas reçu de fausse injection intraoculaire. En général, les effets néfastes observés dans l'étude sont semblables à ceux dont il est question dans la monographie et à ceux rapportés ailleurs.

Autres considérations

Les groupes de patients comptent sur le ranibizumab pour améliorer l'AV et ils sont prêts à tolérer ses effets indésirables pourvu que leur vision s'améliore.

Comme autre traitement de la NVC, mentionnons l'anticorps bévacizumab dirigé contre le VEGF qui est employé dans le traitement de la NVC myopique là où le ranibizumab n'est pas remboursé et chez les patients inadmissibles au remboursement. Cependant, ce médicament n'est pas d'usage autorisé au Canada dans le traitement de la déficience visuelle due à la NVC secondaire à la MP et, de ce fait, ne pouvait pas être considéré comme un comparateur valide pour les besoins du présent examen.

Conclusion

Les résultats d'un essai clinique à double insu, multicentrique, randomisé et comparatif avec traitement de référence (RADIANCE) indiquent que le traitement de trois mois par le ranibizumab améliore remarquablement l'AV comparativement à la TPDv chez des adultes accusant une déficience visuelle due à la NVC secondaire à la MP. Le ranibizumab amène une amélioration statistiquement significative de la MAVC correspondant à neuf lettres du tableau Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS), par comparaison avec la TPDv. La proportion de patients jouissant d'une amélioration minimale de 10 lettres (ou dont la MAVC est de 84 lettres) est plus grande chez ceux traités par le ranibizumab, soit de 62 % à 66 %, que chez ceux traités par la TPDv, soit 27 %. Les résultats sur le plan des paramètres anatomiques, dont l'ÉRC, le liquide sous-rétinien, l'œdème rétinien et l'épanchement découlant de la NVC, favorisent le ranibizumab par rapport à la TPDv. L'efficacité du ranibizumab est la même qu'il soit administré à une fréquence établie pour stabiliser l'AV ou à une fréquence établie selon l'activité de la maladie. Tous les patients ayant mis un terme à leur participation à l'étude (3,6 %) sont des patients traités par le ranibizumab, et les incidents indésirables oculaires et non oculaires sont plus fréquents avec le ranibizumab qu'avec la TPDv. Ces différences eu égard à la tolérabilité tiennent probablement au mode d'administration des médicaments à l'étude.

SOMMAIRE DU PCEM SUR LUCENTIS

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Paramètres	Radiance		
	Groupe I : ranibizumab (stabilisation de l'AV ^a)	Groupe II : ranibizumab (selon l'activité de la maladie ^b)	Groupe III : TPDv
Du mois 1 au mois 3			
AV initiale moyenne (ÉT)	55,4 (13,43)	55,8 (12,59)	54,7 (13,84)
AV moyenne (ÉT)	66,0 (12,98)	66,4 (12,28)	56,9 (14,49)
Variation moyenne de l'AV initiale moyenne en 3 mois (ÉT)	10,5 (8,16)	10,6 (7,26)	2,2 (9,47)
Différence avec TPDv, MMC (IC à 95 %)	8,5 (██████)	8,6 (██████)	-
Valeur P contre TPDv	< 0,00001	< 0,00001	-
Du mois 1 au mois 6			
AV initiale moyenne (ÉT)	55,4 (13,43)	55,8 (12,59)	54,7 (13,84)
AV moyenne (ÉT)	67,3 (12,40)	67,5 (12,34)	59,0 (14,24)
Variation moyenne de l'AV initiale moyenne (ÉT)	11,9 (8,81)	11,7 (8,24)	4,2 (9,26)
Différence avec groupe I, MMC (IC à 95 %)	-	-0,1 (-2,2 à 2,0)	PI
Valeur P contre groupe I	-	< 0,00001	PI
Abandons, n/N (%)			
Avant mois 3	1/106 (0,9)	0	0
En 12 mois	6/106 (5,7)	4/116 (3,4)	0
IIG, n/N (%)			
Oculaires	1/106 (0,9)	1/118 (0,8)	0
Non oculaires	6/106 (5,7)	5/118 (4,2)	0
ACEI			
Total	0	0	0
Effets néfastes notables, n/N (%)			
Cécité	0	0	2/53 (3,8)
Déchirure rétinienne	2/106 (1,9)	1/118 (0,8)	0
Uvéite	1/106 (0,9)	1/118 (0,8)	0

SOMMAIRE DU PCEM SUR LUCENTIS

Paramètres	Radiance		
	Groupe I : ranibizumab (stabilisation de l'AV ^a)	Groupe II : ranibizumab (selon l'activité de la maladie ^b)	Groupe III : TPDv
Déficiência visuelle	0	0	2/53 (3,8)
Hémorragie gastro- intestinale	1/106 (0,9)	1/118 (0,8)	0

ACEI = abandon pour cause d'effet indésirable; AV = acuité visuelle; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; IIG = incident indésirable grave; MMC = moyenne par les moindres carrés; n = nombre de patients subissant un incident; N = nombre de patients; PI = pas indiqué; TPDv = thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine.

^aCe groupe a reçu une injection intravitréenne de 0,5 mg le jour 1 et une autre injection un mois plus tard. Le traitement cessait si l'AV était stable. Si l'AV baissait, le traitement reprenait à raison d'une injection mensuelle et il était interrompu à nouveau si l'AV était stable pendant trois mois consécutifs.

^bCe groupe a reçu une injection intravitréenne de 0,5 mg le jour 1. Le traitement cessait par la suite en l'absence de signes d'activité de la maladie, mais se poursuivait en présence de tels signes jusqu'à leur disparition.