



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

RANIBIZUMAB

(Lucentis – Novartis Pharma Canada Inc.)

Nouvelle indication : déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire le ranibizumab pour les patients qui répondent aux critères suivants :

- patients qui présentent un œdème maculaire diabétique significatif sur le plan clinique et chez qui une photocoagulation au laser est aussi indiquée et
- patients dont le taux d'hémoglobine A_{1c} est de moins de 11 % et
- pas plus de neuf flacons remboursés par le régime d'assurance médicaments.

Motifs de la recommandation

1. Au cours de deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), le ranibizumab, avec ou sans photocoagulation au laser concomitante, avait produit après douze mois une amélioration plus importante de la meilleure acuité visuelle corrigée que la photocoagulation au laser seule, et la différence était statistiquement significative.
2. Selon une évaluation économique présentée par le fabricant, le rapport coût-utilité différentiel (RCUD) du ranibizumab en association à la photocoagulation au laser est de 33 317 \$ par rapport à la photocoagulation seule (en supposant que sept flacons sont utilisés la première année et deux flacons la deuxième année). L'analyse a été sensible à la fréquence d'administration du ranibizumab et à la durée du traitement, le RCUD étant de 80 000 \$ selon un scénario plus prudent du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), qui tenait compte du coût de sept flacons la première année et de sept flacons la deuxième année.

Remarques

1. Le ranibizumab est présenté en solution injectable à 10 mg/mL dans un flacon de 0,23 mL. La dose recommandée est de 0,5 mg (0,05 mL) par injection. Le Comité a fait remarquer que les régimes d'assurance-médicaments pourraient explorer avec les prescripteurs des possibilités et mécanismes de réduction du gaspillage de solution, qui peut être considérable avec ces flacons.
2. Le Comité a fait remarquer que le ranibizumab doit être administré par un ophtalmologiste qualifié qui a l'expérience des injections intravitréennes.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte

Cette demande concernant le ranibizumab est pour la nouvelle indication approuvée par Santé Canada, soit le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique. Le ranibizumab est un inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. Il est présenté en solution à 10 mg/mL et la dose recommandée par Santé Canada est de 0,5 mg injecté par voie intravitréenne une fois par mois jusqu'à l'atteinte de l'acuité visuelle maximale, confirmée par l'obtention de résultats démontrant une acuité visuelle stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives réalisées au cours du traitement. Par la suite, le patient doit faire l'objet d'une évaluation mensuelle de l'acuité visuelle. Il faut recommencer le traitement au moyen d'injections mensuelles lorsque le suivi révèle une baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique et le poursuivre jusqu'à l'atteinte d'une acuité visuelle stable confirmée par trois évaluations mensuelles consécutives.

Historique de la présentation

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) avait déjà évalué le ranibizumab pour une autre indication, soit le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, et recommandé une « inscription avec critères/conditionnelle » (voir l'Avis de recommandation finale du CCCEM du 27 mars 2008).

Synthèse des constatations du CCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR à double insu sur le ranibizumab, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients.

Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur quatre ECR à double insu sur l'injection intravitréenne du ranibizumab; les comparateurs étaient l'injection simulée (sans aiguille), la photocoagulation au laser et l'injection intravitréenne de triamcinolone. Les essais sont décrits ci-dessous.

Trois essais de douze mois chacun ont été menés auprès de patients de 18 ans et plus atteints de diabète de type 1 ou de type 2 et présentant une baisse de l'acuité visuelle en raison d'un œdème maculaire diabétique.

- Pour l'étude D2201 (151 yeux étudiés et patients), les patients ont été partagés au hasard en trois groupes : ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg) ou injection simulée. La dose de ranibizumab pouvait être doublée, soit de 0,3 mg à 0,6 mg et de 0,5 mg à 1,0 mg.
- Pour l'étude D2301 (345 yeux étudiés et patients), les patients ont été partagés au hasard en trois groupes : ranibizumab (0,5 mg) avec photocoagulation au laser simulée, ranibizumab (0,5 mg) avec photocoagulation au laser ou injection simulée avec photocoagulation au laser.
- Pour l'essai DRCCR.net (854 yeux étudiés; 691 patients), les yeux ont été partagés au hasard en quatre groupes : ranibizumab (0,5 mg) avec photocoagulation au laser rapide, ranibizumab (0,5 mg) avec photocoagulation au laser différée, injection simulée avec photocoagulation au laser rapide ou triamcinolone (4 mg) avec photocoagulation au laser rapide.

Au cours des trois essais ci-dessus, le ranibizumab a été administré par injection intravitréenne une fois par mois ou toutes les quatre semaines, sauf si le traitement avait réussi ou n'était pas

toléré; les critères de succès particuliers étaient légèrement différents d'une étude à l'autre. La photocoagulation au laser était effectuée au début de l'étude; on déterminait si elle devait être reprise en fonction de critères définis au préalable ou de lignes directrices sur le traitement.

Un autre essai, d'une durée de 14 semaines, a été mené dans une sous-population particulière, soit des adultes présentant une rétinopathie diabétique non proliférante grave ou proliférante et une baisse de l'acuité visuelle causée par un œdème maculaire diabétique, pour lequel le chercheur effectuait une photocoagulation panrétinienne.

- Pour l'essai PDR-DME (345 yeux étudiés; 319 patients), les patients ont été partagés au hasard en trois groupes : ranibizumab (0,5 mg) avec photocoagulation au laser, injection simulée avec photocoagulation au laser ou triamcinolone (4 mg) avec photocoagulation au laser. Les patients ont reçu une injection intravitréenne au départ et après quatre semaines; la photocoagulation au laser était effectuée de trois à dix jours après l'injection intravitréenne.

Les caractéristiques des patients des essais retenus étaient semblables à celles de la population générale des patients atteints d'œdème maculaire diabétique pour ce qui est du sexe, de l'âge, du type de diabète, du taux d'hémoglobine A_{1c} et du type d'œdème maculaire diabétique. Toutefois, aucune des études ne présentait de données sur des patients ayant un taux d'hémoglobine A_{1c} de 11 % ou plus.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : acuité visuelle, fonction visuelle, épaisseur rétinienne, qualité de vie, ensemble des effets indésirables et effets indésirables graves et retrait d'un essai en raison des effets indésirables. Le principal critère d'évaluation des quatre essais était le changement moyen par rapport au départ de la meilleure acuité visuelle corrigée.

La meilleure acuité visuelle corrigée a été évaluée au moyen de l'échelle de l'acuité visuelle de l'étude ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study). Cette échelle comporte un tableau de 14 lignes de cinq lettres chacune (70 lettres). La différence minimale cliniquement importante est de cinq à dix lettres. La perte ou le gain de trois lignes (15 lettres) est considéré comme un degré modéré de changement. La qualité de vie a été évaluée au moyen de l'échelle européenne des cinq dimensions de la qualité de vie (EQ-5D) et du questionnaire VFQ-25 (Visual Function Questionnaire-25) du National Eye Institute.

Résultats

Les discussions du Comité sur l'efficacité potentielle ont surtout porté sur les deux essais de douze mois sur la dose de ranibizumab approuvée par Santé Canada, soit les essais D2301 et DRCCR.net. Le Comité a discuté des effets nuisibles signalés au cours des quatre essais retenus.

Efficacité potentielle ou réelle

- Au cours de l'étude D2301, par rapport à la photocoagulation au laser seule, le ranibizumab et le ranibizumab avec photocoagulation au laser avaient amélioré la meilleure acuité visuelle corrigée de façon statistiquement significative après douze mois, la différence moyenne ayant respectivement été de 5,4 et 4,9 lettres. Au cours de l'étude DRCCR.net, par

rapport à la photocoagulation au laser rapide, le ranibizumab avec photocoagulation au laser rapide ou différée avait aussi amélioré la meilleure acuité visuelle corrigée de façon statistiquement significative après douze mois, la différence moyenne ayant respectivement été de 5,8 et 6,0 lettres.

- Au cours des études D2301 et DRCR.net, par rapport à la photocoagulation au laser seule, le ranibizumab, avec ou sans photocoagulation au laser, a réduit l'épaisseur rétinienne centrale de façon statistiquement significative.
- Au cours de tous les essais retenus, il y a eu davantage de cas d'amélioration de 10 lettres ou plus et de 15 lettres ou plus et moins de cas de détérioration de 10 lettres ou plus et de 15 lettres ou plus dans les groupes traités par le ranibizumab que dans les groupes témoins. Les différences ont été statistiquement significatives au cours des études D2301 et DRCR.net.
- Une seule étude (D2301) a évalué la fonction visuelle et la qualité de vie. Par rapport aux patients traités par la photocoagulation au laser seule, les patients traités par le ranibizumab ou par le ranibizumab avec photocoagulation au laser ont signalé une amélioration plus marquée, et de façon statistiquement significative, de la fonction visuelle mesurée au moyen du questionnaire VFQ-25. Il n'y a toutefois pas eu de différences entre les traitements pour ce qui est de la qualité de vie selon l'échelle EQ-5D.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- Par rapport aux patients traités par la photocoagulation au laser seule, les patients traités par le ranibizumab étaient plus susceptibles de présenter des effets indésirables oculaires, tels qu'hémorragie conjonctivale et augmentation de la pression intraoculaire.
- Les risques de graves effets indésirables oculaires et non oculaires ont été semblables avec le ranibizumab, l'injection simulée et la photocoagulation au laser.
- La proportion des patients qui se sont retirés de l'essai en raison d'effets indésirables (oculaires ou non oculaires) a été comparable dans les divers groupes traités.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité comparant la monothérapie par le ranibizumab et le ranibizumab avec photocoagulation au laser à la photocoagulation seule chez les adultes atteints d'œdème maculaire diabétique. L'horizon de cette analyse correspondait à la durée de la vie d'un patient (environ 30 ans). Les intrants cliniques venaient de l'étude D2301 (première année), de l'étude de suivi DRCR.net (deuxième année) et de l'étude WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy), laquelle décrit l'histoire naturelle de la maladie (au-delà de la deuxième année). La qualité de vie a été évaluée à partir des données sur l'utilité recueillies au cours de l'étude D2301 au moyen du score de l'échelle EQ-5D en fonction du groupe d'acuité visuelle (et non du traitement). Le PCEM a déterminé qu'il y avait une incertitude pour certaines des hypothèses qui influaient sur le RCUV : l'inclusion de coûts non liés à la vision, la fréquence d'administration du ranibizumab (sept flacons la première année et deux à trois flacons la deuxième année), la durée du traitement par le ranibizumab (deux ans) et la durée de l'effet du traitement par le ranibizumab.

Selon le scénario de base du fabricant, par rapport à la photocoagulation au laser, le ranibizumab est associé à un coût par année de vie pondérée par la qualité (QALY) de 27 379 \$; par rapport à la photocoagulation au laser seule, le ranibizumab avec photocoagulation au laser est associé à un coût par QALY de 33 317 \$. En ne tenant compte que des coûts directement liés à la vision et en supposant que le nombre de flacons utilisé était

de sept la première année et de sept la deuxième année (14 flacons au total), le PCEM a déterminé que le coût estimatif par QALY était de 69 098 \$ pour le ranibizumab par rapport à la photocoagulation au laser seule et de 83 884 \$ pour le ranibizumab avec photocoagulation au laser par rapport à la photocoagulation au laser seule.

Le coût du ranibizumab est de 1575 \$ par flacon de 2,3 mg. Le fabricant estime que le coût de la photocoagulation au laser est de 182,75 \$ par séance.

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations de quatre groupes de patients qui ont répondu à son invitation.

- Les patients dont l'acuité visuelle est diminuée souhaitent vivement maintenir ou recouvrer leur acuité visuelle.
- Les patients ont déclaré que la diminution de l'acuité visuelle réduit beaucoup la qualité de vie, surtout en raison du rapport entre la diminution importante de l'acuité visuelle et le chômage. Les groupes de patients ont aussi fait remarquer qu'une amélioration même légère de l'acuité visuelle pouvait améliorer la qualité de vie et dans certains cas permettre aux patients de reprendre le travail.
- Selon les groupes de patients, la diminution de l'acuité visuelle réduit la capacité des patients d'autogérer leur diabète.
- La dépression, les chutes graves et les fractures de hanche sont d'importantes conséquences de la diminution de l'acuité visuelle.

Autres sujets de discussion

- Selon le Comité, on a besoin de plus de données provenant d'ECR sur les améliorations fonctionnelles qui sont directement pertinentes pour les patients (p. ex. capacité de lire, de conduire et d'autogérer le diabète).
- Le Comité a souligné que les stratégies de traitement de l'œdème maculaire diabétique doivent comprendre des modifications du mode de vie, l'activité physique et la désaccoutumance au tabac, en plus de la maîtrise de la glycémie, de la tension artérielle, des lipides sanguins et de l'indice de masse corporelle.

Membres du CCEM

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Lindsay Nicolle (vice-présidente), D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D^r John Hawboldt, D^r Peter Jamieson, D^{re} Julia Lowe, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r James Silvius et D^r Adil Virani

Réunion du 15 février 2012

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

À propos du présent document

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation sont accessibles sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation finale du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.