



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

RANIBIZUMAB

(Lucentis – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)

**Nouvelle indication : œdème maculaire secondaire
à une occlusion veineuse rétinienne**

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire le ranibizumab sur la liste des médicaments assurés conformément aux critères ci-dessous :

- la présence d'un œdème maculaire d'importance clinique secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou à une occlusion de la veine centrale de la rétine de nature non ischémique, jamais traité par un antifacteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF);
- la couverture s'étend sur une période maximale de 24 mois et, en général, à 10 flacons dans le cas d'une occlusion de branche veineuse rétinienne ou à 12 flacons s'il s'agit d'une occlusion de la veine centrale de la rétine.

Motifs de la recommandation du CCEM :

1. Deux essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et en double insu, regroupant des patients présentant un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou à une occlusion de la veine centrale de la rétine de nature non ischémique, soit les études BRAVO et CRUISE, constatent que le ranibizumab produit une amélioration statistiquement plus grande de l'acuité visuelle la mieux corrigée en six mois que ne le fait le traitement simulé comparateur.
2. L'estimation de la rentabilité du ranibizumab, ou de son rapport coût-efficacité, varie selon l'hypothèse quant à la durabilité de l'effet thérapeutique, à la fréquence et à la durée d'utilisation du ranibizumab. Si l'on considère un nombre d'injections élevé, un traitement plus long que deux ans et l'atténuation de l'effet du ranibizumab après deux ans de traitement, le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) dépasse alors les 100 000 \$.

À souligner :

- Dans sa recommandation, le Comité a tenu compte du nombre d'injections moyen dont il est question dans les essais cliniques examinés.

Programme commun d'évaluation des médicaments

- Le ranibizumab se présente en flacons contenant 0,23 ml de solution à 10 mg/ml. La posologie recommandée est de 0,5 mg (0,05 ml) par cure. Le Comité propose aux régimes d'assurance médicaments d'étudier des possibilités ou des moyens de réduire le gaspillage, qui peut être énorme dans certains cas, avec les prescripteurs.
- Le Comité souligne que seul l'ophtalmologiste expérimenté devrait administrer le ranibizumab par injection intravitréenne.

Contexte :

Le fabricant présente ce médicament dans sa nouvelle indication approuvée par Santé Canada, soit le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne. Le ranibizumab est un antagoniste du VEGF qui se vend en solution de 10 mg/ml. La posologie recommandée par Santé Canada consiste en une dose de 0,5 mg en injection intravitréenne une fois par mois jusqu'à l'obtention de l'acuité visuelle maximale, illustrée par la stabilité de l'acuité visuelle à trois évaluations mensuelles consécutives durant le traitement. La monographie suggère de surveiller l'acuité visuelle du patient tous les mois par la suite. Si l'on observe une baisse de l'acuité visuelle en raison toujours de l'œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne, il y a lieu de reprendre le traitement et de le poursuivre jusqu'à ce que l'acuité visuelle se stabilise à nouveau pendant trois mois.

Historique de présentation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) a examiné le ranibizumab dans le traitement de la forme néovasculaire (exsudative) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge; il a recommandé d'inscrire le médicament sur la liste des médicaments assurés à certaines conditions (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 27 mars 2008). Pour sa part, le CCEM a examiné également le ranibizumab dans le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique; lui aussi a recommandé de l'inscrire sous certaines conditions (voir l'avis de recommandation finale du CCEM du 19 mars 2012).

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR en double insu sur le ranibizumab, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Essais cliniques

L'étude méthodique rassemble trois ECR de six mois en double insu examinant des personnes affligées d'une déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne. L'étude BRAVO (N = 397) évalue l'efficacité du ranibizumab dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne, alors que les études CRUISE (N = 392) et ROCC (N = 32) l'évaluent dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine.

Les études BRAVO et CRUISE répartissent leurs participants de façon aléatoire dans trois groupes d'intervention : le ranibizumab à la dose de 0,3 mg, le ranibizumab à la dose de 0,5 mg et l'injection intravitréenne simulée (sans aiguille) à raison d'une fois par mois pendant six mois.

Ni l'un ni l'autre ne sont conçus pour comparer entre eux les groupes traités par le ranibizumab. L'étude BRAVO autorise le traitement de sauvetage concomitant par la photocoagulation au laser à compter du troisième mois pourvu que les critères d'admissibilité déterminés au préalable soient satisfaits. L'étude ROCC randomise ses participants dans deux groupes : le ranibizumab à la dose de 0,5 mg et l'injection intravitréenne simulée à raison d'une fois par mois pendant trois mois. Durant les trois derniers mois, le médecin juge s'il y a lieu d'administrer le médicament (ranibizumab ou injection simulée). Dans les trois études, les abandons prématurés (avant la consultation au sixième mois) sont inférieurs à 10 %; il n'y a pas de différences notables entre le ranibizumab à la dose de 0,5 mg et l'intervention simulée quant à la fréquence des abandons.

Les études BAVO et CRUISE font suivre leur phase de traitement comparatif à l'insu d'une phase d'observation de six mois durant laquelle le ranibizumab est offert à tous selon le besoin. Les participants toujours présents au terme de la période de 12 mois sont admissibles à la phase de prolongation correspondant à une étude ouverte comportant un seul groupe (HORIZON).

La portée de l'étude méthodique se trouve limitée par l'absence d'essais cliniques comparant directement entre eux le ranibizumab et d'autres antagonistes du VEGF ou l'implant de dexaméthasone dans l'occlusion de la veine centrale de la rétine. L'étude BRAVO ne peut prétendre comparer véritablement le ranibizumab et la photocoagulation au laser du fait que les participants du groupe de l'intervention simulée n'ont pas tous été soumis à la photocoagulation. Étant donné que les participants ayant subi l'intervention simulée n'ont pas tous nécessité la photocoagulation au laser, la cohorte de cette étude représente à l'évidence non seulement les patients présentant une occlusion de branche veineuse rétinienne qui sont des candidats à la thérapie au laser, mais également d'autres patients, ce qui risque de restreindre la possibilité de généraliser les résultats. En outre, l'utilisation plus fréquente de la photocoagulation dans le groupe de l'intervention simulée par rapport à l'autre groupe vient compliquer la comparaison entre les deux groupes. Enfin, comme les deux études, BRAVO et CRUISE, ne comptent qu'un petit nombre de patients affligés d'une occlusion veineuse rétinienne d'origine ischémique, soit respectivement 5 % et 1,5 %, la question de savoir si les résultats sont applicables à la maladie de nature ischémique au moment de l'instauration du traitement demeure entière.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici : la cécité pratique, l'acuité visuelle, la fonction visuelle, les effets indésirables dans l'ensemble et les effets indésirables graves, et les abandons pour cause d'effet indésirable. Les trois essais cliniques examinés ont pour principal critère d'évaluation la variation moyenne de l'acuité visuelle la mieux corrigée par rapport à la valeur initiale.

La cécité pratique correspond à l'acuité visuelle (en fraction de Snellen) inférieure ou égale à 20 sur 200. L'acuité visuelle la mieux corrigée est évaluée selon la grille de l'étude Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Cette grille comporte cinq lettres par ligne et 14 lignes, soit 70 lettres. L'écart minimal d'importance clinique va de cinq à dix lettres. La perte ou le gain de trois lignes (15 lettres) est considéré comme un changement modéré. La fonction visuelle est évaluée à l'aide du questionnaire 25 du National Eye Institute (VFQ-25);

l'Institut estime que la différence minimale d'importance clinique de score global est de quatre points pour l'œil qui voit le moins et de sept ou huit points pour l'œil qui voit le mieux.

Résultats

Le Comité s'attarde à la comparaison entre le ranibizumab à la dose de 0,5 mg et l'intervention simulée dans les études BRAVO et CRUISE.

Efficacité théorique ou efficacité clinique

Étude BRAVO :

- Le pourcentage de patients présentant une cécité pratique au terme de six mois d'intervention est statistiquement plus bas dans le groupe du ranibizumab que dans le groupe de l'intervention simulée : 0,8 % comparativement à 9,1 %.
- L'acuité visuelle la mieux corrigée s'améliore dans une proportion statistiquement significative dans le groupe du ranibizumab par rapport à l'autre groupe : différence moyenne (DM) de 10,6 lettres. Le pourcentage de patients qui présentent un gain minimal de 15 lettres est statistiquement plus élevé dans le groupe du ranibizumab que dans le groupe de l'intervention simulée, respectivement 61,1 % et 28,8 %.
- La fonction visuelle s'améliore plus, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe du ranibizumab que dans le groupe de l'intervention simulée, comme en témoigne le score agrégatif du questionnaire VFQ-25 au terme de six mois; DM de 4,8.

Étude CRUISE :

- Le pourcentage de patients présentant une cécité pratique au terme de six mois est statistiquement plus bas dans le groupe du ranibizumab que dans le groupe de l'intervention simulée : 11,5 % contre 27,7 %.
- L'acuité visuelle la mieux corrigée s'améliore dans une proportion statistiquement significative dans le groupe du ranibizumab par rapport à l'autre groupe : DM de 13,8 lettres. Le pourcentage de patients qui jouissent d'un gain minimal de 15 lettres est statistiquement plus élevé dans le groupe du ranibizumab que dans le groupe de l'intervention simulée, respectivement 47,7 % et 16,9 %.
- La fonction visuelle s'améliore plus, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe du ranibizumab que dans le groupe de l'intervention simulée, comme en témoigne le score agrégatif du questionnaire VFQ-25 au terme de six mois; DM de 3,5.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Un décès pour cause d'hémorragie cérébrale survient dans les trois essais cliniques examinés : il s'agit d'un patient assigné au groupe du ranibizumab à la dose de 0,5 mg.
- Dans les études BRAVO et CRUISE, les effets indésirables oculaires sont courants dans l'œil traité. Les plus fréquents dans les groupes du ranibizumab sont l'hémorragie conjonctivale et l'exsudation rétinienne, dans une proportion de 10 % à 15 % de plus que chez les patients du groupe de l'intervention simulée. La pression intraoculaire augmente chez 5 % à 8 % des patients des groupes du ranibizumab, une fréquence de deux à trois fois plus élevée que dans les groupes de l'intervention simulée.
- Il n'y a pas de différences remarquables entre le ranibizumab et l'intervention simulée quant à l'incidence des effets indésirables graves, oculaires ou d'autre nature.

- Le pourcentage d'abandons pour cause d'effet indésirable, oculaire ou d'autre nature, est sensiblement le même dans tous les groupes d'intervention.

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le ranibizumab à la photocoagulation au laser dans le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne et à l'observation dans le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine, durant un horizon temporel correspondant à la vie du patient, soit 33 ans. La modélisation économique comporte neuf états de santé, huit états d'acuité visuelle la mieux corrigée et le décès; les probabilités de transition d'un état à un autre (acuité visuelle) proviennent des études BRAVO, CRUISE, HORIZON, SCORE et Beaver Dam Eye Study. Le fabricant évalue la qualité de vie en fonction des données sur l'utilité d'une étude canadienne inédite portant sur des patients présentant une occlusion veineuse rétinienne et s'en remettant à l'indice Health Utilities Index 3. Le fabricant suppose que le traitement dure deux ans seulement : huit injections de ranibizumab ou 1,5 séance de photocoagulation la première année, puis 1,9 injection de ranibizumab ou une séance de photocoagulation la seconde année en cas d'occlusion de branche veineuse rétinienne, et neuf injections de ranibizumab la première année, puis trois injections la seconde en cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine. Le fabricant tient également pour acquis que l'amélioration de l'acuité visuelle la mieux corrigée des patients traités par le ranibizumab au terme du traitement de deux ans se maintiendra la vie durant. Le fabricant calcule que le coût de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) du ranibizumab comparativement à la photocoagulation au laser dans l'occlusion de branche veineuse s'élève à 36 725 \$; ce coût est de 28 046 \$ pour le ranibizumab comparativement à l'observation dans l'occlusion de la veine centrale de la rétine.

Le PCEM juge que certaines des hypothèses de la modélisation sont pour le moins incertaines et qu'il en va donc de même du rapport coût-utilité supplémentaire (RCUS). Ainsi, rien de probant ne vient appuyer l'hypothèse voulant que l'acuité visuelle la mieux corrigée se maintienne. À supposer que les effets du ranibizumab s'atténuent avec le temps une fois le traitement terminé, le coût de la QALY grimpera vraisemblablement et dépassera les 100 000 \$. La fréquence du traitement est celle des études BRAVO et CRUISE; advenant qu'elle soit plus grande ou que le traitement soit plus long que deux ans, le RCUS augmentera. La qualité de vie n'est pas mesurée directement dans l'essai clinique, et les données secondaires sur lesquelles se fonde la modélisation peuvent surestimer les bienfaits du traitement.

Le flacon de 2,3 mg de ranibizumab coûte 1 575 \$. Le fabricant reprend le coût de la séance de photocoagulation au laser, soit 182,75 \$, du barème des prestations de l'Ontario.

Observations de groupes de patients :

Voici le résumé des observations transmises par deux groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM.

- Le fait de ne plus être capable de lire ou de conduire se traduit par une détérioration de la qualité de vie et la perte de l'autonomie. Pour les aidants, la tâche est lourde sur les plans affectif et financier; ils doivent s'absenter du travail pour agir comme guides voyants et soutenir leur proche dans l'exécution des activités de la vie quotidienne.

- Les adultes affligés d'une déficience visuelle ont de la difficulté à occuper un emploi; l'amélioration de leur vision pourrait leur permettre de conserver leur emploi ou d'en décrocher un.
- La baisse de la vision peut avoir pour conséquences graves la dépression, l'incapacité due à une chute et la fracture de la hanche.

Autre sujet de discussion :

- Le Comité souligne que la photocoagulation au laser constitue un élément du traitement de référence de l'occlusion de branche veineuse rétinienne, mais pas de l'occlusion de la veine centrale de la rétine, et que l'étude BRAVO n'est pas conçue pour comparer le ranibizumab à la photocoagulation au laser en cas d'occlusion de branche veineuse rétinienne chez des patients admissibles à la photocoagulation. Il ajoute que l'étude RABAMES en cours, ECR parrainé par le fabricant, sera sans doute fort utile par ses constatations quant à l'effet bénéfique du ranibizumab comparativement à la photocoagulation au laser dans cette indication.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 19 septembre 2012

Membres absents :

Trois membres n'y sont pas.

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 figurent 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 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.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.