

RECOMMANDATION FINALE du CCCEM par suite du RÉEXAMEN et MOTIFS de la RECOMMANDATION

RANIBIZUMAB (Lucentis^{MC} – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)

Description :

Le ranibizumab, fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF A), est d'usage autorisé dans le traitement de la forme néovasculaire (exsudative) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Présentation :

Le médicament est disponible en flacons de 0,3 mL d'une solution renfermant 3 mg, destinée à l'administration par injection intravitréenne. La posologie recommandée est de 0,5 mg (0,05 mL) en injection intravitréenne une fois par mois. Après les trois premières injections, le médicament peut être administré seulement aux trois mois si l'injection mensuelle n'est pas possible.

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le ranibizumab soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la DMLA néovasculaire dans l'œil en meilleur état, à hauteur de 15 flacons du médicament par patient. Les régimes d'assurance médicaments ne devraient pas rembourser le ranibizumab combiné avec la vertéporfine.

Motifs de la recommandation :

1. Comparativement au traitement photodynamique par la vertéporfine dans un groupe de personnes présentant une DMLA à prédominance classique et comparativement à la prise en charge de soutien optimale de patients atteints de DMLA occulte de tendance classique minimale, le ranibizumab est plus efficace dans la stabilisation de la vision et l'amélioration de l'acuité visuelle.
2. Le coût de l'injection de ranibizumab est de 1 575 \$. La durée de traitement optimale est encore inconnue, mais il est probable que le traitement doive durer indéfiniment dans certains cas. Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité comparant le ranibizumab à la prise en charge de soutien optimale ou au traitement photodynamique par la vertéporfine selon le type de lésions. Cette évaluation estime que le coût de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) va de 4 200 \$ dans la comparaison avec le traitement photodynamique par la vertéporfine dans la DMLA à prédominance classique à 38 150 \$ dans la comparaison avec la prise en charge de soutien optimale dans la DMLA occulte. L'évaluation économique suppose que les patients présentant une DMLA à prédominance classique ne seraient soumis au traitement par le ranibizumab que pendant un an et que les patients atteints de DMLA occulte de tendance classique minimale poursuivraient le traitement durant deux ans seulement, mais que tous les patients traités par le ranibizumab auraient

toujours une meilleure acuité visuelle que les personnes traitées par la vertéporfine ou que celles bénéficiant de la prise en charge de soutien optimale, même après l'arrêt du traitement, et pendant les 10 ans de l'horizon temporel de la modélisation. De nouvelles analyses en fonction d'estimations de référence plus réalistes de l'avis du Comité débouchent sur des rapports coût-efficacité moins attrayants. Le modèle n'a pas été conçu pour évaluer l'impact du ranibizumab à long terme, mais il faut s'attendre à ce que le coût de la QALY engendré par le ranibizumab augmente considérablement si le traitement dure plus longtemps que dans les scénarios de l'évaluation économique. Le fabricant n'a pas effectué d'analyse de sensibilité afin de déterminer l'influence de durées de traitement plus longues.

3. Cette évaluation économique tient compte en outre de l'entente de remboursement proposée par le fabricant, selon laquelle celui-ci couvrirait le coût du traitement une fois que neuf flacons auront été utilisés la première année ou six flacons par an ensuite. La condition prévue à l'entente de remboursement voulant que les régimes d'assurance médicaments continuent de rembourser le médicament à hauteur de six cures par an après les deux premières années de traitement ne concorde pas avec l'évaluation économique du fabricant. Le Comité estime que l'entente de remboursement devrait s'inscrire dans le droit fil de la modélisation économique présentée par le fabricant; par conséquent, le Comité recommande que les régimes d'assurance médicaments remboursent le médicament jusqu'à concurrence de 15 flacons par patient.

Synthèse des constatations du Comité :

Le Comité a examiné une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), à double insu, sur la DMLA néovasculaire. Trois ECR comptant en tout et pour tout 1 323 participants satisfont les critères de sélection déterminés pour les besoins de l'étude méthodique. Les essais cliniques durent tous deux ans, malgré que seules les données couvrant une année sont disponibles pour l'un d'eux.

L'un des essais compare le ranibizumab aux doses de 0,3 mg et de 0,5 mg une fois par mois au traitement photodynamique par la vertéporfine dans la DMLA à prédominance classique. Après un an de traitement, il y a des différences statistiquement significatives en faveur du ranibizumab à la dose de 0,5 mg aux mois, par rapport à la vertéporfine, dans la proportion de patients dont l'acuité visuelle est au mieux de 20 sur 200 (nombre de patients à traiter [NPT] = 3), dont la perte de vision est de moins de 15 lettres (NPT=4) et dont le gain d'acuité visuelle est d'au moins 15 lettres (NPT=4). De plus, le ranibizumab amène une amélioration de la qualité de vie plus grande statistiquement que la vertéporfine. Les résultats après deux ans sont du même ordre que ceux après un an, quoique l'analyse se complique du fait qu'environ le tiers des personnes du groupe du traitement photodynamique par la vertéporfine sont passées au groupe du ranibizumab et que près du tiers des patients traités par le ranibizumab ont cessé de prendre la vertéporfine fictive dans la seconde année.

Deux essais cliniques comparent le ranibizumab aux doses de 0,3 mg et de 0,5 mg à une intervention fictive dans la DMLA occulte minimalement classique. Dans l'essai où le ranibizumab est administré chaque mois, il y a des différences statistiquement significatives en faveur du ranibizumab à la dose de 0,5 mg après un an de traitement, par rapport à l'intervention fictive, dans la proportion de patients dont l'acuité visuelle est au mieux de 20 sur 200 (NPT=4), dont la perte de vision est de moins de 15 lettres (NPT=4) et dont le gain d'acuité visuelle est d'au moins 15 lettres (NPT=4). En outre, le ranibizumab améliore plus la qualité de vie, de façon statistiquement significative, que l'intervention fictive. Les résultats après deux ans sont du même ordre que ceux après un an. Dans l'essai où le ranibizumab est administré à intervalle mensuel les trois premiers mois, puis aux trois mois, le ranibizumab à raison de 0,5 mg produit une amélioration statistiquement significative de la proportion de patients dont l'acuité visuelle est au mieux de 20 sur 200 (NPT=4) et dont la perte de vision est de moins de 15 lettres (NPT=3), sans qu'il y ait de différences statistiques entre les groupes quant au gain d'acuité visuelle d'au

moins 15 lettres ou au changement de la qualité de vie. Les résultats après deux ans de cet essai ne sont pas encore connus.

Les effets indésirables graves imputables au ranibizumab en administration intravitréenne, et dont la survenue est de moins de 0,1 % du nombre d'injections, sont l'endophtalmité, le décollement de la rétine, la déchirure rétinienne et la cataracte traumatique. En raison du mécanisme d'action du ranibizumab, il y a un risque potentiel d'incidents thromboemboliques artériels à la suite de son administration intravitréenne.

À souligner :

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Le Comité sait que, au Canada, les ophtalmologistes traitent les patients souffrant de DMLA, de forme classique ou non, par le bevacizumab en administration intravitréenne. Le Comité reconnaît qu'il s'agit là d'un usage hors indication et que l'information sur l'efficacité clinique et l'innocuité du bévacizumab employé ainsi est limitée. Au vu du coût beaucoup plus bas du bévacizumab et de son mécanisme d'action semblable à celui du ranibizumab, le Comité est préoccupé par le rapport coût-efficacité supplémentaire du ranibizumab. Le Comité a formulé la présente recommandation finale après avoir pris en compte la demande de réexamen du fabricant et la précision par les régimes d'assurance médicaments selon laquelle le bévacizumab n'est pas un comparateur qui pourrait être remboursé dans le traitement de la DMLA.
3. Après avoir observé l'utilisation du ranibizumab et à la lumière de données probantes sur de nouvelles options thérapeutiques dans la DMLA néovasculaire, les régimes d'assurance médicaments auront le loisir de demander de nouveau l'avis du Comité sur la place du ranibizumab dans cette indication. En fait, le Comité recommande d'examiner de nouveau le ranibizumab quand des résultats de comparaisons directes entre lui et le bevacizumab seront disponibles.
4. Le fabricant commercialise le médicament dans des flacons à usage unique de 0,3 mL contenant 3,0 mg de ranibizumab. Comme la posologie recommandée est de 0,5 mg (0,05 mL), une grande quantité est gaspillée; le fabricant et les régimes d'assurance médicaments devraient étudier les possibilités de réduire ce gaspillage.

Contexte :

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.