



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

RANIBIZUMAB

(Lucentis – Novartis Pharma Canada Inc.)

Indication : néovascularisation choroïdienne causée par une myopie pathologique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription du ranibizumab aux listes de médicaments pour le traitement de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie pathologique si la condition ci-dessous est satisfaite.

Condition :

- Les coûts globaux du ranibizumab pour les régimes d'assurance-médicaments ne doivent pas dépasser ceux actuellement affectés à la thérapie photodynamique à la vertéporfine (TPDv) chez les patients atteints de myopie pathologique et de néovascularisation choroïdienne.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) à double insu et d'une durée de 12 mois (RADIANCE; N = 277) a démontré que le traitement par le ranibizumab produisait une amélioration statistiquement significative de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport à la TPDv. La portée clinique de cette différence est toutefois incertaine, car elle ne dépassait pas la différence minimale cliniquement importante (DMCI) pour ce critère d'évaluation.
2. Au prix présenté (1 575,00 \$ par flacon), le coût d'acquisition du ranibizumab est inférieur à celui de la vertéporfine (1 704,00 \$) et l'administration du ranibizumab (105 \$ par injection intravitréenne) est moins coûteuse que celle de la thérapie photodynamique (330 \$). Toutefois, les coûts globaux du traitement par le ranibizumab pourraient dépasser ceux de la TPDv si le nombre moyen d'injections par patient dépasse 4,5 la première année.

Remarques :

- Le CCEM a fait remarquer que le ranibizumab doit être administré par un ophtalmologiste qualifié qui a l'expérience des injections intravitréennes.
- En raison de l'utilisation variable du médicament au cours de l'essai RADIANCE, le CCEM n'avait pas assez de données probantes pour recommander le nombre maximum de flacons de ranibizumab qui devrait être couvert par les régimes d'assurance-médicaments qui participent au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS.

Contexte :

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A) et qui inhibe la néovascularisation. Le ranibizumab est indiqué pour le traitement de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie pathologique, de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), 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.

Le ranibizumab est présenté sous forme de solution à 10 mg/ml pour injection intravitréenne dans un flacon à usage unique. Pour le traitement de la néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie pathologique, la monographie de produit recommande d'administrer d'abord une seule injection de 0,5 mg. Une autre injection est recommandée lorsque le suivi révèle des signes d'activité de la maladie (p ex., baisse de l'acuité visuelle [AV] et/ou signes d'activité lésionnelle).

Synthèse des considérations du CCEM :

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

Observations de groupes de patients

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

- En raison de sa prévalence dans la population d'âge actif, la perte de la vision centrale a des répercussions négatives sur la carrière, l'indépendance, la dynamique familiale, les responsabilités et la qualité de vie du patient. Le patient peut ne plus être en mesure d'accomplir ses tâches quotidiennes et avoir besoin de l'aide d'un soignant pour aller chez le médecin, préparer ses repas, faire ses courses et prendre part à des activités sociales. Une dépression peut survenir en raison de la réduction ou de la perte de l'indépendance, de la perte d'emploi réelle ou potentielle, de la perte du droit de conduire et de la crainte de la cécité totale ou presque totale. Les patients atteints sont en outre plus exposés aux chutes.
- Les soignants doivent faire face à tous les effets émotionnels de la perte de vision chez une personne qui avait jusque là été indépendante. Ils doivent assurer au patient un environnement physique sécuritaire. Ils peuvent également devoir s'absenter du travail pour voir aux déplacements du patient et l'aider à accomplir diverses tâches domestiques, ou accomplir ces tâches pour lui.
- Les patients s'attendent à ce que ce nouveau traitement, dont ils peuvent avoir entendu parler parce qu'il est utilisé contre d'autres troubles oculaires, leur permette de récupérer une partie de leur AV; ils sont prêts à tolérer de légers effets secondaires pour améliorer leur vue ou pour en empêcher la détérioration.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM a porté sur un ECR de phase III multicentrique, à double insu et contrôlé par substance active (RADIANCE; N = 277). Les sujets de l'essai ont été répartis au hasard (dans un rapport de 2:2:1) entre les trois groupes suivants : les sujets du groupe I ont reçu 0,5 mg de ranibizumab le jour 1 et un mois plus tard et ont par la suite reçu de nouveau le médicament en cas de réduction de leur AV; les sujets du groupe II ont reçu 0,5 mg de ranibizumab le jour 1 et ont par la suite reçu de nouveau le médicament en cas d'activité de la maladie; et les sujets du groupe III ont reçu la TPDv le jour 1 et pouvaient recevoir 0,5 mg de ranibizumab après trois mois en cas d'activité de la maladie. On a utilisé une TPDv factice et des injections factices (seringues sans aiguille) pour assurer la mise en œuvre de l'insu.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le CCEM s'est penché sur les suivants :

- MAVC selon le nombre de lettres sur l'échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), qui est composée de lignes de cinq lettres de la même taille et sur laquelle la distance entre les lettres et les lignes est normalisée. On a fait l'évaluation comme suit :
 - différence par rapport au départ de la MAVC moyenne à toutes les évaluations mensuelles effectuées du 1^{er} au 3^e mois et du 1^{er} au 6^e mois
 - proportion des patients qui avaient gagné 15 lettres (ou 10 lettres) ou atteint le seuil de 84 lettres après trois, six et 12 mois
 - proportion des patients qui avaient perdu 15 lettres (ou 10 lettres) après trois, six et 12 mois
 - variation par rapport au départ après trois, six et 12 mois.
- Variation par rapport au départ de l'épaisseur rétinienne centrale après trois, six et 12 mois
- Score du questionnaire NEI-VFQ-25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25), qui comporte 25 questions permettant d'évaluer 11 dimensions liées à la vision, ainsi qu'une question sur la santé en général. Le score total possible du questionnaire NEI-VFQ-25 va de 0 (pire score) à 100 (meilleur score).
- Le questionnaire EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire- 5 dimensions), instrument générique de mesure de la qualité de vie qui comporte cinq dimensions (mobilité, soins personnels, activités habituelles, douleur ou inconfort et anxiété ou dépression) et une échelle visuelle analogique qui permet d'évaluer la santé le jour même. La pondération des scores permet d'obtenir un indice global et plus cet indice est élevé, meilleur est l'état général de santé.
- Le questionnaire WPAI:GH (Work Productivity and Activity Impairment: General Health Questionnaire), qui comporte six questions sur la situation d'emploi actuelle, le nombre d'heures de travail effectuées ou manquées et la mesure dans laquelle la productivité au travail et la capacité d'accomplir les activités quotidiennes régulières ont été réduites par les problèmes de santé au cours des sept derniers jours.
- Ensemble des effets indésirables, effets indésirables graves, retraits de l'essai en raison des effets indésirables et effets néfastes notables

L'objectif primaire de l'essai RADIANCE était de déterminer si le ranibizumab était supérieur à la TPDv pour améliorer la MAVC, selon le nombre de lettres sur l'échelle ETDRS après trois mois. Le principal objectif secondaire était de comparer les deux traitements par le ranibizumab (groupe I et groupe II) du point de vue de la non-infériorité selon la MAVC après six mois.

Efficacité

- Après trois mois, l'amélioration moyenne de la MAVC par rapport au départ était de 11 lettres chez les patients traités par le ranibizumab par rapport à deux lettres chez ceux ayant reçu la TPDv. La différence d'amélioration de la MAVC entre les groupes I et II et le groupe recevant la TPDv (groupe III) était respectivement de 8,5 lettres (intervalle de confiance [IC] de 95 % de 5,8 à 11,2; $p < 0,00001$) et 8,6 lettres (IC de 95 % de 6,1 à 11,1; $p < 0,00001$). Ces différences étaient légèrement inférieures aux DMCI données dans la littérature (dix à 15 lettres).
- Une plus forte proportion des patients traités par le ranibizumab (fourchette : 62 % à 66 %) que de ceux ayant reçu la TPDv (27 %) a gagné au moins dix lettres sur l'échelle ETDRS (ou atteint une MAVC de 84 lettres).
- Après six mois, la différence entre les deux groupes traités par le ranibizumab était de 0,1 lettre (IC de 95 % de -2,2 à 2,0). Comme la marge de non-infériorité est de cinq lettres, on a conclu que les deux traitements par le ranibizumab avaient une efficacité semblable.
- L'épaisseur rétinienne centrale a été réduite de 61 à 78 μm chez les patients traités par le ranibizumab, par rapport à 12 μm chez les patients ayant reçu la TPDv.
- L'évaluation de la fonction visuelle au moyen du questionnaire NEI-VFQ-25 a donné à penser que l'amélioration par rapport au départ produite par le traitement par le ranibizumab (quatre à cinq points) dépassait la DMCI (quatre points), mais qu'il n'y avait pas eu d'amélioration significative dans le groupe ayant reçu la TPDv (amélioration de 0,3 point).
- Comme les changements des scores des questionnaires EQ-5D et WPAI:GH ont beaucoup varié et n'ont pas été cohérents d'un groupe à l'autre, on n'a pas pu tirer de conclusions sur l'efficacité relative du ranibizumab et de la TPDv à partir de ces scores.
- Après 12 mois, le nombre moyen d'injections de ranibizumab par patient était plus élevé dans le groupe I (4,6) que dans le groupe II (3,5).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Des effets indésirables graves ont été signalés chez 5 % des patients traités par le ranibizumab et 0 % de ceux ayant reçu la TPDv.
- De 37 à 43 % des patients traités par le ranibizumab et 27 % de ceux ayant reçu la TPDv seule ont présenté au moins un effet indésirable oculaire. Les effets indésirables oculaires les plus souvent signalés chez les patients traités par le ranibizumab ont été l'hémorragie conjonctivale (5,3 à 11,3 %), la kératite ponctuée (2,5 à 7,5 %) et l'augmentation de la pression intraoculaire (2,8 à 10,5 %). Aucun de ces effets indésirables n'a été observé chez les patients ayant reçu la TPDv. Des effets indésirables non oculaires ont aussi été plus souvent signalés chez les patients traités par le ranibizumab (43 à 50 % des patients) que chez ceux qui n'avaient pas été traités par le ranibizumab (33 %).
- Il n'y a pas eu de retrait en raison des effets indésirables dans les groupes de l'essai RADIANCE.

Cout et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse cout-utilité comparant le ranibizumab (une injection et reprise du traitement au besoin en cas d'activité de la maladie) à la TPDv pendant un horizon correspondant à la durée de la vie d'un patient et de la perspective d'un payeur public. Il a utilisé dans le modèle les données sur l'AV de l'essai RADIANCE et de l'étude VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy), ainsi que des données observationnelles. À partir des données observationnelles, le fabricant a attribué à chaque état de santé lié à l'AV un coefficient d'utilité, des couts des soins de santé et un risque de mortalité.

Selon l'analyse de l'hypothèse de base du fabricant, le ranibizumab était dominant par rapport à la TPDv (soit moins couteux [économies de 1 808 \$] et plus avantageux sur le plan clinique [gain de 0,55 année de vie pondérée par la qualité de vie]). Un certain nombre des paramètres du modèle étaient entachés d'incertitude, surtout en ce qui a trait à la fréquence et à l'importance des avantages produits par le ranibizumab, ainsi qu'à l'évolution clinique de la néovascularisation choroïdienne. Le ranibizumab demeurerait rentable même quand on faisait des hypothèses prudentes quant aux avantages cliniques du ranibizumab sur la TPDv (soit pas de différence clinique).

La fréquence d'administration du ranibizumab en situation réelle et le cout du traitement médicamenteux sont les facteurs qui déterminent si le ranibizumab permet de faire des économies et, le cas échéant, l'importance de ces économies. Le fabricant a fait les hypothèses ci-dessous en ce qui concerne la fréquence d'administration du traitement.

- Le ranibizumab est administré en moyenne 3,5 fois la première année et une fois la deuxième année, et n'est plus administré par la suite.
- La TPDv est administrée en moyenne 3,4 fois la première année et 1,7 fois la deuxième année, et n'est plus administrée par la suite.

Le fabricant a effectué des analyses de sensibilité en faisant varier la fréquence d'administration. Le ranibizumab était plus couteux que la TPDv quand il y avait par rapport à l'hypothèse de base au moins une injection de ranibizumab de plus au cours de la première année (soit en moyenne $\geq 4,5$ injections plutôt que 3,5 injections). Les couts d'acquisition et d'administration du ranibizumab étaient plus faibles (acquisition : 1 575 \$; injection intravitréenne : 105 \$) que ceux de la TPDv (acquisition : 1 704 \$; TPD : 330 \$), mais le ranibizumab devenait plus couteux quand on modifiait les couts d'acquisition et d'administration (par exemple, réduction ≥ 20 % du prix de la vertéporfine).

Comme les couts d'acquisition et d'administration du ranibizumab (1 680 \$ par traitement) sont inférieurs à ceux de la TPDv (2 034 \$ par traitement), le ranibizumab permet quand même de faire des économies si les différences d'AV observées n'entraînent pas de différences des points de vue clinique et du cout des soins de santé ultérieurs. Selon cette analyse de minimisation des couts, le ranibizumab devient plus couteux s'il est administré plus souvent ou si le cout de la vertéporfine est réduit de 20 % par rapport au prix suggéré par le fabricant.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a fait les observations ci-dessous.

- Il y a des différences entre les régimes d'assurance médicaments participant au PCEM quant à la couverture de la vertéporfine pour la néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie pathologique. Dans certaines provinces, la vertéporfine est couverte, mais comme elle n'est administrée qu'en milieu hospitalier, elle ne figure pas à la liste de médicaments du régime public.
- Un seul œil a été traité au cours de l'essai RADIANCE.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a souligné les lacunes suivantes des données probantes.

- On n'a pas pu déterminer l'efficacité relative à long terme du ranibizumab et de la TPDv à partir de l'essai à double insu de 12 mois RADIANCE, mais selon des données observationnelles, le ranibizumab serait supérieur à la TPDv après 24 mois.

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk et D^r Adil Virani

Réunion du 21 janvier 2015

Absences :

Un membre du CCEM n'a pas pu assister à ce volet de la réunion.

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. Dans ses examens cliniques et pharmacoéconomiques, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM a délibéré au sujet d'un examen, formulé sa recommandation ou émis un avis. 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 Directives du PCEM au sujet de la confidentialité (en anglais seulement : *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.