

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

APERÇU DES EXAMENS CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM

PCEM

août 2008

Ranibizumab

Lucentis® – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.

Indication – dégénérescence maculaire liée à l'âge



Supporting Informed Decisions

À l'appui des décisions éclairées

Citer comme suit : Programme commun d'évaluation des médicaments : *Aperçu des examens clinique et pharmacoéconomique du PCEM : ranibizumab (Lucentis® – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.), indication – dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) août 2008*. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008.

Le présent aperçu reprend les grandes lignes des examens fondés sur des données probantes effectués par la Direction du programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) à l'intention du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) du PCEM, qui formule des recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés, destinées aux régimes d'assurance médicaments participants. L'information présentée ici ne saurait se substituer au jugement clinique dans la prise en charge d'un patient, ni tenir lieu d'un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas responsable des dommages ou préjudices découlant de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, explicite ou implicite, que renferme le présent document.

L'ACMTS est un organisme canadien qui offre aux décideurs du secteur de la santé des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux du pays de l'information fiable et objective, fondée sur des données probantes, quant à l'efficacité clinique et à la rentabilité de médicaments et d'autres technologies de la santé.

La production du présent aperçu a été rendue possible grâce au soutien financier de Santé Canada et des gouvernements de l'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'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent aperçu. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, d'un gouvernement provincial ou territorial, ou d'un laboratoire pharmaceutique.

© ACMTS, 2008. La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8

Téléphone : 613-226-2553, télécopieur : 613-226-5392

www.acmts.ca



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

**Aperçu des examens clinique et pharmacoéconomique
du PCEM**

Ranibizumab

Lucentis[®] – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.

Indication – dégénérescence maculaire liée à l'âge

août 2008

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	i
L'EXAMEN EN BREF	ii
APERÇU	1
Contexte.....	1
Introduction	1
Examen clinique.....	2
Examen pharmacoéconomique	9
Recommandation finale du CCCEM — émise le 27 mars 2008	13
ANNEXE I : MÉTHODOLOGIE DE L'EXAMEN CLINIQUE DU PCEM	14
ANNEXE II : COMPLÉMENT D'INFORMATION SUR LES EFFETS NÉFASTES	16
ANNEXE III : QUESTIONNAIRE SUR LA VISION DU NATIONAL EYE INSTITUTE (NEI VFQ)	17
RÉFÉRENCES	18

ABRÉVIATIONS

ACEI	abandon pour cause d'effet indésirable
AV	acuité visuelle
AVF	année de vision fonctionnelle (année durant laquelle l'AV>20 sur 200, soit au-delà du seuil de la cécité pratique)
DMLA	dégénérescence maculaire liée à l'âge
ECR	essai clinique comparatif et randomisé
EI	effet indésirable
EIG	effet indésirable grave
ÉT	écart-type
IC	intervalle de confiance
ITV	intravitréen
NNT	nombre de patients nécessaire à traiter
OC	occulte
PC	à prédominance classique
QALY	année de vie pondérée par la qualité
RCES	rapport coût-efficacité supplémentaire
RCUS	rapport coût-utilité supplémentaire
TCM	de tendance classique minimale
TPD	traitement photodynamique
TS0	traitement symptomatique optimal
VEGF	facteur de croissance endothélial vasculaire
VFQ-25	questionnaire sur la vision comportant 25 items

L'EXAMEN EN BREF

Le fabricant a demandé au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) d'examiner son médicament ranibizumab (Lucentis®) en vue de son inscription sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance médicaments publics participants. Le présent examen en bref renferme la recommandation du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), ainsi que l'information examinée par le CCCEM avant de formuler sa recommandation, dont le résumé des données probantes d'ordre clinique ou pharmacoéconomique les plus concluantes, passées en revue par le PCEM, ainsi que les renseignements transmis par le fabricant.

Recommandation du CCCEM

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 dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de forme néovasculaire dans l'œil en meilleur état, jusqu'à concurrence de 15 flacons par patient. Les régimes d'assurance médicaments ne devraient pas rembourser le ranibizumab combiné avec la vertéporfine.

Motifs de la recommandation

- Comparativement au traitement photodynamique (TPD) par la vertéporfine dans un groupe de personnes présentant une DMLA à prédominance classique et comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO) de patients atteints de DMLA de tendance classique minimale ou occulte, le ranibizumab est plus efficace dans la stabilisation de la vision et l'amélioration de l'acuité visuelle.
- 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 doit durer indéfiniment dans certains cas. Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité comparant le ranibizumab au TSO ou au TPD 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 TPD par la vertéporfine dans la DMLA à prédominance classique à

38 150 \$ dans la comparaison avec le TSO 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 de tendance classique minimale ou occulte 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 du TSO, 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.

- 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.

Médicament

- Le ranibizumab est d'usage autorisé dans le traitement de la DMLA néovasculaire (exsudative).

- Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF A). En empêchant la liaison du VEGF A à ses récepteurs, il inhibe la multiplication des cellules endothéliales, la néovascularisation et l'épanchement vasculaire.
- L'administration du ranibizumab commence par une dose de charge d'une injection intravitréenne (IVT) chaque mois pendant trois mois, suivie d'une période d'entretien sous surveillance durant laquelle le ranibizumab est administré selon des critères cliniques et diagnostiques. La dose recommandée est de 0,5 mg.

Trouble

La DMLA est une maladie dégénérative de la macula, partie de la rétine responsable de la vision détaillée, qui entraîne la perte de la vision.

Examen clinique

- Le PCEM a effectué une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu sur le ranibizumab dans la prise en charge de 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 soient disponibles pour l'un d'eux.

Résultats

[Les nombres de patients nécessaires à traiter (NNT) ont été calculés par le PCEM.]

Ranibizumab contre TPD par la vertéporfine dans la DMLA à prédominance classique (un essai clinique)

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 d'au mieux 20 sur 200 (NNT = 3);

- dont la perte de vision par rapport au moment de référence est de moins de 15 lettres (NNT = 4);
- dont le gain d'acuité visuelle est d'au moins 15 lettres (NNT = 4);
- dont la qualité de vie s'améliore comme en témoigne le score global du VFQ-25.

Les résultats après deux ans sont du même ordre que ceux après un an, quoique l'analyse se complique du fait d'une modification du protocole après un an autorisant le chassé-croisé du groupe du TPD par la vertéporfine au groupe du ranibizumab et la cessation de la vertéporfine simulée mettant fin ainsi à la période à l'insu.

Ranibizumab contre intervention simulée dans la DMLA de tendance classique minimale ou occulte (deux essais cliniques)

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 simulée, dans la proportion de patients :

- dont l'acuité visuelle est d'au mieux 20 sur 200 (NNT = 4);
- dont la perte de vision par rapport au moment de référence est de moins de 15 lettres (NNT = 4);
- dont le gain d'acuité visuelle est d'au moins 15 lettres (NNT = 4);
- dont la qualité de vie s'améliore.

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 d'au mieux 20 sur 200 (NNT = 4);
- dont la perte de vision par rapport au moment de référence est de moins de 15 lettres (NNT = 3);

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes sur les plans de :

- gain d'acuité visuelle d'au moins 15 lettres;
- la qualité de vie.

Les résultats après deux ans ne sont pas disponibles.

Effets indésirables

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'endophtalmite;
- le décollement rétinien ou la déchirure;
- la cataracte traumatique.

Il y a un risque potentiel d'incidents thromboemboliques.

Examen pharmacoéconomique

L'analyse pharmacoéconomique présentée par le fabricant a fait l'objet d'un examen critique.

Points saillants

- Le coût de l'injection de ranibizumab est de 1 575 \$.

- Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité comparant le ranibizumab au TSO ou au TPD par la vertéporfine selon le type de lésions.
- L'évaluation économique suppose que les patients seront traités par le ranibizumab pendant un ou deux ans (selon la forme de DMLA) mais qu'ils continueront de jouir des bienfaits du traitement par la suite. La durée de traitement optimale est indéterminée mais il est probable qu'il dure toute la vie dans certains cas.
- 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 TPD par la vertéporfine dans la DMLA à prédominance classique à 38 150 \$ dans la comparaison avec le TSO dans la DMLA occulte.
- De nouvelles analyses du PCEM en fonction d'estimations de référence plus réalistes de l'avis du Comité débouchent sur des rapports coût-efficacité moins attrayants.

Qu'est-ce que le PCEM ?

Le PCEM procède à des examens objectifs et rigoureux de l'efficacité clinique et de la rentabilité de médicaments afin d'offrir des recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés aux régimes d'assurance médicaments publics (sauf celui du Québec).

APERÇU

Contexte

L'aperçu englobe deux rapports du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : le rapport d'examen clinique (étude méthodique des données probantes d'ordre clinique) et le rapport d'examen pharmacoéconomique (examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant). Le PCEM destine ces rapports au Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM); celui-ci les examine avant de formuler sa recommandation quant à la couverture du médicament, à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics participants. Les examens ont pour but d'évaluer les données probantes les plus concluantes relevées par le PCEM, y compris les données transmises par le fabricant.

Le présent aperçu reprend les grandes lignes du rapport d'examen clinique du PCEM sur le ranibizumab, comptant 66 pages et 81 sources de référence, et du rapport d'examen pharmacoéconomique du PCEM sur le ranibizumab, comptant 24 pages et 13 sources de référence. Le PCEM a fait parvenir les deux rapports, ainsi que l'aperçu, au fabricant, qui a eu le loisir d'exprimer ses observations à leur sujet. Le PCEM a tenu compte de cette rétroaction dans la rédaction de la version définitive de ces documents. Ceux-ci ont été rédigés à la lumière, le cas échéant, des renseignements confidentiels provenant du fabricant (voir [CDR Confidentiality Guidelines](#)), que le CCCEM a pris en considération avant de formuler sa recommandation. Après avoir pris connaissance du présent document, le fabricant n'a pas demandé que de l'information soit tenue confidentielle.

Introduction

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF A). En empêchant la liaison entre le VEGF A et ses récepteurs, il inhibe la multiplication des cellules endothéliales, la néovascularisation et l'épanchement vasculaire. Il est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (exsudative) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

L'administration du ranibizumab commence par une phase de charge à raison d'une injection intravitréenne (IVT) chaque mois durant trois mois et se poursuit par une période d'entretien où l'on surveille la perte d'acuité visuelle (AV) ou l'apparition de signes cliniques ou diagnostiques d'activité de la maladie, auxquels cas le médicament est administré. L'intervalle posologique est d'au moins un mois. La dose recommandée est de 0,5 mg; le médicament est disponible en flacons à usage unique contenant 3,0 mg de ranibizumab dans une solution injectable de 0,3 mL.

La DMLA est une maladie dégénérative de la macula, la partie de la rétine responsable de la vision détaillée. La DMLA se présente sous deux formes principales : la forme sèche ou atrophique et la forme exsudative¹. Les options thérapeutiques disponibles dans la DMLA exsudative sont le traitement photodynamique (TPD) par la vertéporfine (Visudyne[®]) – colorant sensible à la lumière administré par injection intraveineuse, activé par un rayon laser de basse énergie; le pegaptanib (Macugen[®]) – un aptamère du VEGF; la chirurgie au laser. L'acétate d'anécortave (Retaane) – un nouvel analogue stéroïdien destiné à l'injection IVT n'est pas encore d'usage autorisé au Canada. Le bevacizumab (Avastin[®]) – un anti-VEGF dont l'usage est autorisé au Canada dans le traitement du cancer colorectal métastatique, est employé

également hors indication dans le traitement de la DMLA. Des traitements combinant deux ou plus des options mentionnées ci-dessus sont à l'étude.

Examen clinique

Objectif

Comparer l'effet du ranibizumab à celui des traitements usuels et d'une intervention simulée dans la DMLA néovasculaire (exsudative).

Méthode

L'annexe I précise la méthodologie de l'examen clinique du ranibizumab par le PCEM.

Critères de sélection

Les études conformes aux critères énumérés au tableau 1 ont été retenues pour les besoins de l'examen clinique.

Tableau 1 : Critères de sélection				
Structure de l'essai clinique	Population à l'étude	Interventions	Comparateurs appropriés*	Paramètres d'intérêt
ECR à DI	Adultes atteints de DMLA néovasculaire (exsudative)	Ranibizumab en monothérapie ou associé à d'autres options Analyses de sous-groupes potentielles : monothérapie polythérapie	TPD par la vertéporfine Pegaptanib Bevacizumab Photocoagulation Stéroïdes Intervention simulée	Principaux <ul style="list-style-type: none"> • Cécité (pratique) • Fluctuation de l'AV • Qualité de vie • EIG (oculaires et autres) Secondaires <ul style="list-style-type: none"> • Infection oculaire • EI liés à l'injection • La vision (évaluée par des instruments de mesure validés) • Néovascularisation choroïdienne • EI non graves

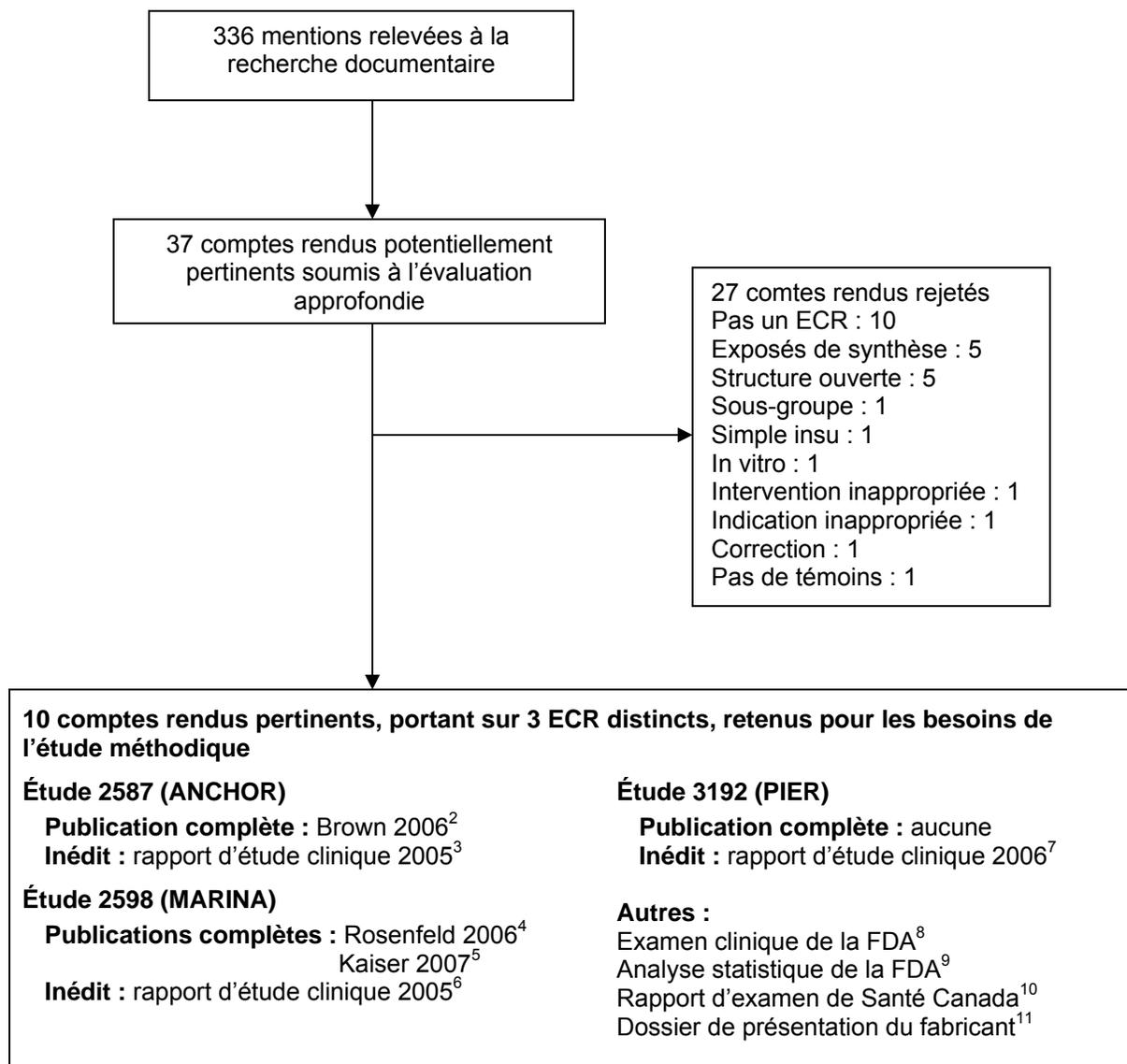
EI=effet indésirable; DI=double insu; TPD=traitement photodynamique; ECR=essai clinique comparatif et randomisé; EIG=effet indésirable grave; AV=acuité visuelle.

* La prise en charge standard au Canada, qui peut comprendre des médicaments et d'autres interventions.

Résultats

Recherche documentaire

Figure 1 : Ordinoigramme QUOROM de la sélection des études



ECR=essai clinique comparatif et randomisé

Résumé des données probantes

Caractéristiques des essais cliniques examinés

L'étude méthodique couvre trois essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu. L'étude ANCHOR dure 24 mois et compare le ranibizumab aux doses de 0,3 mg et de 0,5 mg au TPD par la vertéporfine^{3,4,12}. Les deux autres études (MARINA⁵⁻⁸ et PIER¹³), également d'une durée de 24 mois, comparent le ranibizumab à ces deux doses avec une intervention simulée; l'étude PIER ne présente que les résultats après 12 mois. Les études MARINA et ANCHOR ont été publiées, alors que l'étude PIER est inédite. Dans cette dernière, le ranibizumab est administré chaque mois durant trois mois, et aux trois mois par la suite. Dans les autres, il est administré chaque mois tout au long de l'étude. L'étude MARINA a le plus grand échantillon (N=716), viennent ensuite les études ANCHOR (N=423) et PIER (N=184). L'étude ANCHOR compte des patients qui, à peu d'exceptions près, sont atteints de DMLA à prédominance classique (PC) (de 96 % à 99 %). Dans l'étude MARINA, les participants souffrent soit de DMLA à tendance classique minimale (TCM), soit de DMLA occulte (OC), tandis que dans l'étude PIER, toutes les formes de DMLA sont représentées, celle à PC étant en minorité (de 13 % à 22 %). À l'heure actuelle l'influence du type de lésions sur le pronostic ou sur la réponse thérapeutique est incertaine.

Dans toutes les études, la randomisation a été établie dans une proportion relative de 1:1:1. Toutes les études ont été financées par le fabricant.

Résumé des résultats

Le tableau 2 présente le résumé des résultats des essais cliniques.

Ranibizumab contre TPD par la vertéporfine après 12 mois (ANCHOR)^{3,4,12}

Note : dans les comparaisons statistiques entre le ranibizumab et le TPD par la vertéporfine, les valeurs p sont toutes <0,0001 à moins d'indication contraire.

- Le nombre de personnes dont l'AV n'est que de 20 sur 200 au mieux est moindre, dans une proportion statistiquement significative, dans les groupes sous ranibizumab que dans le groupe du TPD par la vertéporfine [ranibizumab 0,5 mg (dose de référence) : 16 % (25 %) contre 57 % (28 %) pour le TPD par la vertéporfine]. Le nombre de patients nécessaire à traiter (NNT) par le ranibizumab pour éviter une AV d'au mieux 20 sur 200 est de 3.
- Le changement moyen (ÉT) de lettres d'AV par rapport au moment de référence est plus grand de façon statistiquement significative sous l'effet du ranibizumab que sous l'effet du TPD par la vertéporfine [ranibizumab 0,5 mg : 11,0 (15,8) contre - 8,5 (17,8) pour le TPD par la vertéporfine].
- Les patients qui ont perdu moins de 15 lettres d'AV sont plus nombreux, dans une proportion statistiquement significative, dans les groupes sous ranibizumab que dans le groupe du TPD par la vertéporfine [ranibizumab 0,5 mg : 98 % contre 66 % pour le TPD par la vertéporfine].
- Les personnes traitées par le ranibizumab sont plus nombreuses, dans une proportion statistiquement significative, à gagner au moins 15 lettres d'AV par rapport au moment de référence que les personnes soumises au TPD par la vertéporfine (ranibizumab 0,5 mg : 37 % contre 11 % pour le TPD par la vertéporfine). Le NNT par le ranibizumab pour qu'une personne gagne ≥ 15 lettres d'AV est de 4.
- Le ranibizumab produit une amélioration statistiquement significative du changement moyen (ÉT) de vision (sensibilité au contraste entre les lettres) par rapport au moment de référence, comparativement au TPD par la vertéporfine [ranibizumab 0,5 mg : 4,1 (6,0) contre -3,1 (7,6) pour le TPD par la vertéporfine].

- L'amélioration moyenne [écart-type (ÉT)] des scores de qualité de vie (score global du VFQ-25 – un questionnaire sur la vision) est plus grande statistiquement sous l'effet du ranibizumab que sous l'effet du TPD par la vertéporfine [ranibizumab 0,5 mg : 8,1 (16,4) contre 2,2 (15,0) pour le TPD par la vertéporfine; p=0,002].
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le ranibizumab et le TPD par la vertéporfine du point de vue des EIG, oculaires ou autres. Trois décès sont survenus dans le groupe du ranibizumab à la dose de 0,3 mg (arrêt cardiaque, arrêt respiratoire et syndrome viral) et deux dans le groupe du ranibizumab à la dose de 0,5 mg (insuffisance cardiaque, aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique), tandis que deux décès sont survenus dans le groupe du TPD par la vertéporfine (arrêt cardiaque et maladie pulmonaire obstructive chronique).
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le ranibizumab et le TPD par la vertéporfine quant au nombre de personnes éprouvant un EI oculaire (l'œil traité) ou un EI non oculaire.

Ranibizumab contre intervention simulée après 12 mois (MARINA, PIER)^{5-8,13}

Note : dans les comparaisons statistiques entre le ranibizumab et l'intervention simulée, les valeurs p sont toutes <0,0001 à moins d'indication contraire.

- Le nombre de personnes dont l'AV n'est que de 20 sur 200 au mieux est moindre, dans une proportion statistiquement significative, dans les groupes sous ranibizumab que dans le groupe de l'intervention simulée de l'étude MARINA [ranibizumab 0,5 mg (dose de référence) : 12 % (16 %) contre 43 % (11 %) pour l'intervention simulée] et de l'étude PIER [ranibizumab 0,5 mg (dose de référence) : 25 % (16 %) contre 52 % (16 %) pour l'intervention simulée, p=0,001].
- Le changement moyen (ÉT) de lettres d'AV par rapport au moment de référence est plus grand de façon statistiquement significative sous l'effet du ranibizumab que sous l'effet de l'intervention simulée dans l'étude MARINA [ranibizumab 0,5 mg : 6,3 (14,1) contre -11,0 (17,9) pour l'intervention simulée] et dans l'étude PIER [ranibizumab 0,5 mg : -0,2 (13,1) contre -16,3 (22,3) pour l'intervention simulée].
- Les patients qui ont perdu moins de 15 lettres d'AV sont plus nombreux, dans une proportion statistiquement significative, dans les groupes sous ranibizumab que dans le groupe de l'intervention simulée dans l'étude MARINA (ranibizumab 0,5 mg : 91 % contre 60 % pour l'intervention simulée) et dans l'étude PIER (ranibizumab 0,5 mg : 90 % contre 49 % pour l'intervention simulée).
- Les personnes traitées par le ranibizumab sont plus nombreuses, dans une proportion statistiquement significative, à gagner au moins 15 lettres d'AV par rapport au moment de référence que les personnes soumises à l'intervention simulée dans l'étude MARINA (ranibizumab 0,5 mg : 31 % contre 6 % dans l'intervention simulée), mais pas dans l'étude PIER (ranibizumab 0,5 mg : 13 % contre 10 % dans l'intervention simulée).
- Le ranibizumab produit une amélioration statistiquement significative du changement moyen (ÉT) de vision (sensibilité au contraste entre les lettres) par rapport au moment de référence, comparativement à l'intervention simulée dans l'étude MARINA [ranibizumab 0,5 mg : 2,1 (4,8) contre -3,1 (6,9) pour l'intervention simulée] et dans l'étude PIER [ranibizumab 0,5 mg : -0,1 (5,5) contre -5,9 (7,8) pour l'intervention simulée].
- L'amélioration moyenne [écart-type (ÉT)] des scores de qualité de vie (score global du VFQ-25) est plus grande statistiquement sous l'effet du ranibizumab que sous l'effet de l'intervention simulée dans l'étude MARINA [ranibizumab 0,5 mg : 5,6 (13,6) contre -2,8 (13,5) pour l'intervention simulée], mais pas dans l'étude PIER [ranibizumab 0,5 mg : -1,3 (15,3) contre -1,3 (12,6) pour l'intervention simulée].

- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le ranibizumab et l'intervention simulée du point de vue des EIG, oculaires ou autres, ni dans l'étude MARINA, ni dans l'étude PIER. Un décès est survenu dans le groupe du ranibizumab à la dose de 0,3 mg (crise cardiaque) et deux dans le groupe du ranibizumab à la dose de 0,5 mg (infarctus du petit intestin, asthme et maladie pulmonaire obstructive chroniques) dans l'étude MARINA, tandis qu'aucun décès n'a été déploré dans le groupe de l'intervention simulée. Il n'y a pas eu de décès dans l'étude PIER.
- Les EI non oculaires sont plus nombreux dans le groupe du ranibizumab à la dose de 0,3 mg que dans le groupe de l'intervention simulée dans les études MARINA et PIER, et cette différence est statistiquement significative dans l'étude MARINA (89 % contre 81 %; $p=0,02$ dans l'analyse du PCEM). Outre cette différence, il n'y en a pas d'autres statistiquement significatives entre le ranibizumab et l'intervention simulée.

Information sur la période de 24 mois

- Les résultats sur l'efficacité et l'innocuité dans les 24 mois sont semblables à ceux concernant les 12 premiers mois dans l'étude MARINA. L'effet thérapeutique statistiquement significatif se maintient pour ce qui est de tous les paramètres d'intérêt, et l'ampleur de la réponse n'augmente pas, ni ne diminue, pour la peine de la première à la deuxième année. Les données sur la période de 24 mois de l'étude ANCHOR sont difficiles à interpréter étant donné que, la seconde année, près du tiers des personnes soumises au TPD par la vertéporfine sont passées au groupe du ranibizumab et qu'environ le tiers des personnes traitées par le ranibizumab ont cessé l'intervention par la vertéporfine simulée. Les résultats de l'étude PIER après 24 mois ne sont pas disponibles.

Tableau 2 : Résumé des résultats des essais cliniques après 12 mois

Étude	ANCHOR			MARINA			PIER		
	RB 0,3 mg	RB 0,5 mg	TPD vertéporfine	RB 0,3 mg	RB 0,5 mg	Int. simulée	RB 0,3 mg	RB 0,5 mg	Int. simulée
Structure de l'étude (et état de publication)	ECR à DI RB 0,3 mg chaque mois contre RB 0,5 mg chaque mois contre TPD par vertéporfine aux trois mois (au besoin) 24 mois, publiée			ECR à DI RB 0,3 mg chaque mois contre RB 0,5 mg chaque mois contre intervention simulée chaque mois 24 mois, publiée			ECR à DI RB 0,3 mg contre RB 0,5 mg contre intervention simulée, les trois administrés chaque mois durant trois mois, puis aux trois mois 24 mois, inédite		
Nombre de patients randomisés	N=140	N=140	N=143	N=238	N=240	N=238	N=60	N=61	N=63
Nombre total d'abandons (ACEI)	N=10 (2) Décès : 3	N=5 (1) Décès : 2	N=10 (4) Décès : 2	N=6 (0) Décès : 1	N=6 (2) Décès : 2	N=21 (5) Décès : 0	N=1	N=2	N=8
Personnes dont AV 20/200 au mieux, n (%)	32 (23) <i>p</i> <0,0001	23 (16) <i>p</i> <0,0001	81 (57)	29 (12) <i>p</i> <0,0001	28 (12) <i>p</i> <0,0001	102 (43)	14 (23) <i>p</i> =0,0002	15 (25) <i>p</i> =0,001	33 (52)
QdeV, changement moyen (ÉT) (score global VFQ-25)	5,9 (14) <i>p</i> =0,0025	8,1 (16) <i>p</i> <0,0001	2,2 (15)	+5,2 (13,3) <i>p</i> <0,0001	+5,6 (13,6) <i>p</i> <0,0001	-2,8 (13,5)	1,0 (12,3) <i>p</i> =0,4944	-1,3 (15,3) <i>p</i> =0,9940	-1,3 (12,6)
Changement moyen (ÉT) d'AV, nombre de lettres	+7,2 (15) <i>p</i> <0,0001	+11,0 (15) <i>p</i> <0,0001	-8,5 (16)	+5,4 (13,4) <i>p</i> <0,0001	+6,3 (14,1) <i>p</i> <0,0001	-11,0 (17,9)	-1,6 (15,1) <i>p</i> =0,0001	-0,2 (13,1) <i>p</i> <0,0001	-16,3 (22,3)
Perte d'AV de <15 lettres, personnes : n (%)	133 (95) <i>p</i> <0,0001	136 (98) <i>p</i> <0,0001	93 (66)	213 (93) <i>p</i> <0,0001	209 (91) <i>p</i> <0,0001	138 (60)	50 (83) <i>p</i> <0,0001	55 (90) <i>p</i> <0,0001	31 (49)
Gain d'AV de ≥15 lettres, personnes : n (%)	37 (26) <i>p</i> =0,0003	51 (37) <i>p</i> <0,0001	15 (11)	42 (18) <i>p</i> <0,0001	72 (31) <i>p</i> <0,0001	14 (6)	7 (12) <i>p</i> =0,8674	8 (13) <i>p</i> =0,7080	6 (10)
Changement moyen (ÉT) de la taille des lésions, superficie	0,36 (1,1)	0,28 (1,3)	2,56 (3,1)	+0,11(2,1) <i>p</i> <0,0001	+0,14(2,0) <i>p</i> <0,0001	+2,33 (2,9)	0,05 (1,8) <i>p</i> <0,0001	0,24 (1,9) <i>p</i> <0,0001	2,42 (2,9)
Personnes qui éprouvent un EIG oculaire : n (%)	6 (4) <i>p</i> =0,94	8 (6) <i>p</i> =0,56	6 (4)	15 (6) <i>p</i> =0,55	15 (6) <i>p</i> =0,57	12 (5)	5 (9) <i>p</i> =0,31	3 (5) <i>p</i> =0,09	9 (15)
EIG non oculaires (%)	20 (15) <i>p</i> =0,27	28 (20) <i>p</i> =0,93	28 (20)	43 (18) <i>p</i> =0,63	44 (18) <i>p</i> =0,57	39 (17)	8 (14) <i>p</i> =0,51	7 (12) <i>p</i> =0,75	6 (10)
Personnes qui éprouvent un EI oculaire : n (%)	129 (94) <i>p</i> =0,35	132 (94) <i>p</i> =0,37	138 (97)	233 (98) <i>p</i> =0,55	233 (98) <i>p</i> =0,76	229 (97)	51 (86) <i>p</i> =0,33	47 (77) <i>p</i> =0,03	57 (92)
EI non oculaires (%)	103 (75) <i>p</i> =0,37	119 (85) <i>p</i> =0,24	114 (80)	212 (89) <i>p</i> =0,02	200 (84) <i>p</i> =0,50	192 (81)	46 (78) <i>p</i> =0,11	40 (66) <i>p</i> =0,90	40 (65)

EI=effet indésirable; DI=double insu; TPD=traitement photodynamique; QdeV=qualité de vie; RB=ranibizumab; ECR=essai clinique comparatif et randomisé; EIG=effet indésirable grave; ÉT=écart-type; AV=acuité visuelle; ACEI=abandon pour cause d'effet indésirable.

Discussion

Sous l'angle angiographique, la DMLA néovasculaire se présente sous trois formes : PC, TCM et OC. La DMLA néovasculaire PC représente environ 40% des cas et la forme occulte, 60% des cas.

Efficacité

Tous les ECR à double insu sur le ranibizumab le comparent à un groupe témoin subissant une intervention simulée. Il est vrai qu'il serait contraire à l'éthique de soumettre les personnes du groupe témoin à une injection ITV, mais cette absence d'injection ITV complique l'évaluation des EI et des EIG oculaires et laisse planer un doute quant à l'intégrité du mécanisme de double insu. Comme seuls les patients traités par le ranibizumab sont ceux qui sont soumis à une injection ITV, ce mode d'administration et la présence de corps flottants du vitré chez certains patients sont des indices qui peuvent mettre la puce à l'oreille des personnes de ce groupe quant à la nature de l'intervention.

Les résultats de l'étude PIER diffèrent de ceux des deux autres études. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le ranibizumab et l'intervention simulée quant à la qualité de vie selon le VFQ-25 (décrit à l'annexe II), et les participants n'ont pas gagné en AV après 12 mois de traitement, comme c'est le cas dans les autres études. À l'encontre des autres études, l'étude PIER allonge l'intervalle d'administration du médicament après les trois premières injections et le fait passer à trois mois; selon toute apparence, cet allongement de l'intervalle d'administration réduirait l'efficacité du médicament.

L'essai clinique ANCHOR révèle que le ranibizumab produit une amélioration globale statistiquement significative comparativement au TPD par la vertéporfine et à l'intervention simulée, ainsi que de la plupart des éléments individuels de l'instrument de mesure spécifique à la qualité de vie associée à la vision. Toutefois, le changement moyen de score global n'est pas supérieur à 10 points, le seuil de l'importance clinique. Les aspects particuliers pour lesquels le changement moyen est égal ou supérieur à 12 points, écart jugé d'importance clinique dans les sous-échelles, sont la santé mentale liée à la vision et la vision générale. Même si le TPD par la vertéporfine améliore également ces aspects, le ranibizumab, aux deux doses, le fait dans une plus grande mesure.

Un ECR à simple insu compare la polythérapie associant le ranibizumab et le TPD par la vertéporfine au TPD par la vertéporfine¹⁴. Malgré que la polythérapie semble plus efficace que le TPD par la vertéporfine seul, l'ECR ne démontre pas que l'adjonction du TPD au ranibizumab augmente l'efficacité de ce dernier.

Le bevacizumab, autre anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF, est le comparateur le plus semblable au ranibizumab du point de vue pharmacologique, mais son usage dans la DMLA n'est pas autorisé malgré qu'il soit prescrit dans cette indication. Jusqu'à maintenant, aucun essai clinique n'a comparé ces deux médicaments entre eux, mais plusieurs le font à l'heure actuelle. Bien que les effets indésirables découlant de l'emploi systémique du bevacizumab soient dévastateurs, mais tolérés dans le traitement du cancer, peu d'études contrôlées sur le bevacizumab dans la DMLA existent. La plus grande source d'information sur l'innocuité du bevacizumab administré par injection ITV est un sondage par Internet de 2006, qui indique que l'EI le plus fréquent est une légère hausse de la pression artérielle et qui rapporte cinq accidents cérébrovasculaires. L'absence de groupe témoin dans ce mode de collecte de données ainsi que la demi-vie du bevacizumab, plus longue que celle du ranibizumab, soulèvent d'importantes questions encore irrésolues.

Effets néfastes

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le ranibizumab et le TPD par la vertéporfine sur les plans des EIG, oculaires et autres, et des EI. Les deux ECR comparant le ranibizumab à une intervention simulée ne détectent pas de différences statistiquement significatives quant aux EIG, oculaires et autres, entre le ranibizumab à raison de 0,3 mg et l'intervention simulée, quoique l'incidence des EI non oculaires soit plus élevée dans le groupe du ranibizumab à la dose de 0,3 mg que dans le groupe de l'intervention simulée et dans l'étude MARINA et dans l'étude PIER, et la différence est de portée statistique dans l'étude MARINA (89 % contre 81 %; $p=0,02$ selon l'analyse du PCEM). Comme cette différence n'a pas été constatée pour ce qui est du ranibizumab à la dose plus élevée (0,5 mg), l'interprétation de ce résultat laisse perplexe. L'incidence des effets indésirables oculaires dans l'œil traité est soit plus basse dans le groupe du ranibizumab, soit semblable (pas de différences statistiquement significatives) dans les groupes.

Du point de vue quantitatif, les incidents thromboemboliques artériels sont plus nombreux dans les groupes du ranibizumab que dans le groupe de l'intervention simulée après un an dans l'étude MARINA. L'écart se rétrécit toutefois à la fin de la seconde année de l'étude. Dans l'étude SAILOR (une étude qui ne satisfait pas les critères de sélection établis par le PCEM pour les besoins de l'étude méthodique du fait qu'elle n'a pas de groupe comparateur), vaste ECR (>2 000 participants) qui compare deux doses de ranibizumab, soit 0,3 mg et 0,5 mg, les accidents cérébrovasculaires (ACV) sont plus nombreux sous l'effet du ranibizumab à raison de 0,5 mg que sous l'effet du médicament à la dose de 0,3 mg (1,2 % contre 0,3 %; $p=0,02$). À la lumière de cette constatation, le fabricant a informé les professionnels de la santé du risque en question en précisant que les personnes ayant des antécédents d'ACV présentent un risque accru¹⁵. L'annexe III renferme des renseignements supplémentaires sur le risque d'ACV.

Examen pharmacoéconomique

Contexte

Le PCEM procède à l'examen critique de l'évaluation économique présentée par le fabricant, notamment sur les plans de la qualité et de la validité, dont le caractère approprié de la méthode, des hypothèses et des éléments pris en compte, et des résultats. Le cas échéant, le PCEM peut ajouter de l'information sur la rentabilité du médicament, provenant d'autres sources ou découlant de l'application du modèle économique à d'autres scénarios.

Objectif de l'évaluation économique du fabricant

Évaluer le rapport coût-efficacité supplémentaire et le rapport coût-utilité supplémentaire du ranibizumab comparativement au TPD par la vertéporfine ou au traitement symptomatique optimal (TSO) dans la DMLA exsudative.

Résumé de l'exposé pharmacoéconomique du fabricant

Le fabricant a soumis une évaluation pharmacoéconomique qui englobe une analyse coût-efficacité et une analyse coût-utilité du ranibizumab par rapport au TSO et au TPD par la vertéporfine dans la DMLA exsudative. Le fabricant examine les formes de DMLA (PC, OC et TCM) isolément dans des analyses distinctes. Sa modélisation repose sur le processus Markov et comprend six états de santé (cinq niveaux d'acuité visuelle (AV) et le décès) dans le cadre de

cycles de trois mois. Les probabilités de transition et la distribution de référence de l'AV reprennent celles observées dans les essais cliniques. Même si le suivi dans les trois essais cliniques clés qui ont inspiré le modèle dure au plus deux ans, l'horizon temporel de la modélisation est de 10 ans. Celle-ci suppose en outre que l'effet thérapeutique du ranibizumab se maintient intégralement dans les trois mois suivant la fin du traitement, et dans une proportion de 50 % dans les trois mois suivants. Les coûts et les avantages ont été actualisés au taux de 5 % par an. Les critères de jugement sont les années de vision fonctionnelle et les années de vie pondérées par la qualité (QALY). Les principales sources de données cliniques sur le ranibizumab sont les études ANCHOR¹⁶, MARINA⁴ et PIER⁷, et la documentation ophtalmologique publiée et l'opinion d'experts.

Les analyses du fabricant sont fondées sur l'hypothèse voulant que la proposition d'entente d'inscription du ranibizumab sur la liste des médicaments assurés (selon laquelle le fabricant assumerait le coût du traitement une fois que neuf flacons auront été utilisés la première année ou six flacons les deuxième et troisième années de traitement) serait acceptée par les régimes d'assurance médicaments. Cette entente comporte un certain nombre de conditions.

Comparaison de coûts

Le PCEM a produit le tableau suivant pour illustrer la comparaison, sous l'angle du coût du traitement, entre le ranibizumab et les traitements comparateurs jugés appropriés par des cliniciens experts. Les comparateurs sont ce qui est recommandé ou en usage dans la pratique; ce ne sont pas que des médicaments, il peut s'agir d'appareils ou d'autres interventions. Les coûts sont les prix courants des fabricants, à moins d'indication contraire

Tableau 3 : Comparaison de coût entre le ranibizumab et les comparateurs					
Médicament / comparateur	Teneur	Présentation	Prix (\$)	Posologie recommandée	Coût annuel (\$)
Ranibizumab (Lucentis)*	Flacon à usage unique de 3 mg dans 0,3 mL	Solution injectable	1 575 \$	0,5 mg chaque mois	18 900 \$ (12 injections)
				Selon l'entente d'inscription du médicament : première année	14 175 \$ (9 injections)
				2 ^e et 3 ^e années	9 450 \$ (6 injections)
Pegaptanib sodique (Macugen)	Seringue à usage unique de 0,3 mg dans 90 uL	Seringue prête à l'usage	995 \$	0,3 mg à toutes les 6 semaines	7 960 \$
Traitement photodynamique par la vertéporfine (Visudyne)	Flacon à usage unique de 15 mg	Solution injectable	1 750 \$	1 injection à tous les 3 mois [#] (1-3 séances en général) [^]	7 000 \$ 1 750 \$ - 5 250 \$

Source : Pharmaceutical Pricing System (PPS) Buyers' Guide, juillet 2007

*Dossier de présentation du fabricant (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)

[#]La monographie de la vertéporfine et le Programme de médicaments gratuits de l'Ontario préconisent de réévaluer le patient à tous les trois mois et de lui faire subir une autre cure si un épanchement vasculaire choroïdien est décelé à l'angiographie à la fluorescéine.

[^]Programme de médicaments gratuits de l'Ontario, 2007.

Note : Le bevacizumab (Avastin) est à l'heure actuelle employé hors indication dans le traitement de la DMLA exsudative. Le flacon de 100 mg coûte 600 \$. La posologie dans ce cas serait de 1 mg à 2,5 mg à toutes les 4 semaines.

Résultats (présentés par le fabricant)

Selon le scénario de référence du fabricant, l'information économique sur le ranibizumab est la suivante :

- Coût supplémentaire de la QALY :
 - 4 167 \$ par rapport au TPD par la vertéporfine;
 - 12 900 \$ à 38 150 \$ par rapport au TSO.
- Coût supplémentaire de l'année de vision gagnée :
 - 952 \$ comparativement au TPD par la vertéporfine;
 - 4 170 \$ à 38 151 \$ comparativement au TSO.

**Tableau 4 : Résultats du scénario de référence du fabricant
(coûts en dollars canadiens de 2007)**

Stratégie	Type de lésions	Essai clinique	Durée du traitement	Coût total	QALY	AVF	RCUS (\$ la QALY)	RCES (\$ l'AVF)
Ranibizumab	PC	ANCHOR	1 an	79 512	5,37	2,86	4 167	952
TPD par vertéporfine				78 686	5,17	1,99		
Ranibizumab	PC	ANCHOR	1 an	79 512	5,37	2,86	21 857	5 238
TSO				74 058	5,12	1,81		
Ranibizumab	PC	PIER	1 an	75 875	5,01	2,68	12 871	4 166
TSO				72 720	4,77	1,93		
Ranibizumab	TCM	MARINA	2 ans	73 158	5,71	4,48	37 363	9 542
TSO				60 445	5,37	3,14		
Ranibizumab	OC	MARINA	2 ans	64 864	5,93	5,33	38 151	10 345
TSO				51 158	5,57	4,00		

DMLA=dégénérescence maculaire liée à l'âge; TSO=traitement symptomatique optimal; RCES=rapport coût-efficacité supplémentaire; RCUS=rapport coût-utilité supplémentaire; TCM=tendance classique minimale; OC=oculte sans traits classiques; PC=à prédominance classique; TPD=traitement photodynamique; QALY=année de vie pondérée par la qualité; AVF=année de vision fonctionnelle.

Source : dossier de présentation du fabricant (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) (évaluation pharmacoéconomique)

Résultats (des analyses du PCEM)

Le PCEM a effectué sa propre analyse des résultats de la modélisation du fabricant en modifiant les hypothèses du scénario de référence de celui-ci en fonction d'une estimation plus prudente des taux de mortalité, des coefficients d'utilité et des avantages cliniques. Les résultats indiquent que le coût de la QALY, sous l'effet du ranibizumab, est inférieur à 30 000 \$ dans le traitement de la DMLA PC, par rapport au TSO ou au TPD par la vertéporfine, de 49 000 \$ dans le traitement de la DMLA TCM comparativement au TSO et de 53 000 \$ dans le traitement de la DMLA OC par rapport au TSO.

D'autre part, si l'entente d'inscription du médicament ne tient plus ou ne peut être appliquée, le coût de la QALY passera alors à 36 000 \$ dans le traitement de la DMLA PC par rapport au TPD par la vertéporfine, ou ira de 50 000 \$ à 78 000 \$ dans le traitement de la DMLA PC comparativement au TSO, ou sera supérieur à 100 000 \$ dans le traitement de la DMLA TCM ou OC comparativement au TSO.

Tableau 5 : Résultats de l'analyse du PCEM (coûts en dollars canadiens de 2007)

Stratégie	Type de lésions	Essai clinique	Durée du traitement	Nouveau RCUS (\$ la QALY)	Nouveau RCUS – si EIM ne tient pas (\$ la QALY)
RB contre TPD par vertéporfine	PC	ANCHOR	1 an	5 191	36 003
RB contre TSO	PC	ANCHOR	1 an	26 619	51 781
RB contre TSO	PC	PIER	1 an	21 148	77 787
RB contre TSO	TCM	MARINA	2 ans	48 917	101 199
RB contre TSO	OC	MARINA	2 ans	52 678	105 184

DMLA=dégénérescence maculaire liée à l'âge; TSO=traitement symptomatique optimal; RCUS=rappport coût –utilité supplémentaire; TCM=à tendance classique minimale; OC=oculte sans traits classiques; PC=à prédominance classique; TPD=traitement photodynamique; EIM=entente d'inscription du médicament; QALY=année de vie pondérée par la qualité; RB=ranibizumab.

Discussion sur l'analyse pharmacoéconomique

En examinant l'exposé du fabricant, les examinateurs ont noté ce qui suit :

- *Entente d'inscription du médicament.* Les résultats du fabricant supposent que le fabricant respecte cette entente et que les régimes d'assurance médicaments sont en mesure de l'appliquer. Advenant que l'entente ne tienne plus et que le patient doive recevoir une injection chaque mois durant tout le traitement (un an pour ce qui est de la DMLA PC et deux ans en ce qui a trait à la DMLA TCM ou OC), le coût de la QALY augmente grandement, comme l'illustre l'analyse du scénario de référence modifié ci-dessus.
- *Estimation de l'efficacité du ranibizumab.* Les résultats des essais cliniques charnières sont robustes. Toutefois, les résultats de l'analyse économique sont hautement sensibles à l'horizon choisi, et l'horizon bref semble plus approprié compte tenu de l'absence de données à l'appui de l'horizon long. Comme le ranibizumab coûte cher, si le traitement doit se prolonger (au-delà de trois ans) ou s'il est nécessaire de le reprendre périodiquement, le coût de la QALY produit par le ranibizumab augmentera pour la peine.
- *Défaut de prise en compte de l'AV dans l'œil controlatéral.* Les coefficients d'utilité dans la modélisation du fabricant ont été déterminés en fonction de l'AV de l'œil en meilleur état. Le rapport coût-utilité relatif à la conservation de la vision de l'œil le pire n'a pas été présenté, ni examiné. Cela peut aller tant et aussi longtemps que l'entente d'inscription du médicament s'applique (à savoir que le fabricant remboursera les frais de traitement de l'œil le pire, le cas échéant durant trois ans). Dans l'éventualité où l'entente est modifiée ou échue, le traitement bilatéral par le ranibizumab deviendra beaucoup moins attrayant du point de vue économique que le traitement de l'œil en meilleur état seulement.
- *Estimation du coefficient d'utilité de la cécité.* L'estimation des coefficients d'utilité dans le scénario de référence se fonde sur une étude commanditée par le fabricant¹⁷. Cette étude comporte manifestement des lacunes méthodologiques (sur les plans notamment de la structure et de la population à l'étude), ce qui soulève des questions quant au caractère applicable des coefficients estimés. La conclusion de la modélisation varie selon les coefficients d'utilité pris en compte.
- *Utilité limitée des analyses de sensibilité.* Même si de nombreuses analyses de sensibilité ont été exécutées, le compte rendu ne met pas vraiment à l'épreuve les principales hypothèses sur l'attrait économique du ranibizumab, l'efficacité du ranibizumab après le traitement, des coefficients d'utilité publiés ou des horizons temporels brefs, par exemple.

Le PCEM a effectué ses propres analyses de sensibilité dans l'espoir de combler ces lacunes.

Recommandation finale du CCCEM — émise le 27 mars 2008

À la suite de l'examen minutieux des rapports clinique et pharmacoéconomique du PCEM, et des délibérations à ce sujet, le CCCEM a recommandé que le ranibizumab soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la DMLA néovasculaire dans l'œil en meilleur état, jusqu'à concurrence de 15 flacons par patient. Le ranibizumab ne devrait pas être couvert en même temps que la vertéporfine.

ANNEXE I : MÉTHODOLOGIE DE L'EXAMEN CLINIQUE DU PCEM

Méthode

Examineurs

- Deux examinateurs du PCEM possédant de l'expertise clinique, en collaboration avec un spécialiste de l'œil, ont effectué l'étude méthodique d'essais cliniques et ont rédigé le résumé.
- Deux examinateurs du PCEM ont rédigé la section des autres sujets.
- Le spécialiste de l'œil s'est chargé de la section des renseignements généraux sur le trouble.

Étude méthodique

Protocole

- Le protocole a été élaboré par les deux examinateurs du PCEM possédant de l'expertise clinique et le clinicien expert externe en consultation avec les examinateurs, internes et externes, spécialistes en pharmacoeconomie. Des membres du CCEM ont également participé à la mise au point du protocole.

Recherche documentaire

- La recherche documentaire a été exécutée par un spécialiste de l'information du PCEM en vertu d'une stratégie de recherche évaluée par des pairs.
- La documentation publiée a été relevée en consultant les bases de données bibliographiques suivantes : BIOSIS Previews, EMBASE et Medline par l'intermédiaire d'OVID, et la Bibliothèque Cochrane (numéro 3, 2007) par l'entremise de Wiley InterScience.
- Dans la mesure du possible, la recherche a été limitée aux essais chez l'humain. Aucune restriction d'année ou de langue de publication n'a été imposée. La recherche initiale a pris fin le 17 juillet 2007. Un système d'alerte a été établi pour actualiser la recherche jusqu'à la réunion du CCEM le 21 novembre 2007.
- La littérature grise a été recensée en consultant le site Web d'organismes de réglementation, d'organismes d'évaluation de technologies de la santé et d'organismes connexes, et des registres d'essais cliniques. Google^{MC} et d'autres moteurs de recherche ont été mis à contribution pour repérer de l'information dans le Web, notamment des actes de conférence.
- En outre, le PCEM a communiqué avec le fabricant du médicament pour obtenir de l'information supplémentaire sur des essais cliniques.

Choix des études

- En toute indépendance l'un de l'autre, les examinateurs du PCEM ont sélectionné les études en appliquant les critères de sélection déterminés au préalable. Les articles jugés potentiellement pertinents par l'un ou l'autre des examinateurs ont été rassemblés. Les examinateurs ont procédé, chacun de son côté, au choix final, et les divergences d'opinion ont été réglées par la discussion.

Évaluation de la qualité

- Les deux examinateurs du PCEM possédant une expertise clinique ont évalué de façon critique les biais dans les essais cliniques.

Technique analytique

- L'analyse des données a été exécutée à l'aide de la version 4.2 du logiciel Review Manager. Lorsque cela a été approprié, les examinateurs du PCEM ont calculé le NNT, le risque relatif (RR) et l'écart-type (ÉT) du changement sous l'effet du ranibizumab, du TPD par la vertéporfine ou de l'intervention simulée.

Autres sujets

Outre l'étude méthodique, les examinateurs se sont penchés de façon approfondie sur certains autres sujets; leurs observations et leurs constatations sur ces sujets forment une section particulière de 22 pages du rapport d'examen clinique du PCEM.

Sujets :

- Information supplémentaire sur les effets néfastes
- Information sur un comparateur (bevacizumab)
- Validité des instruments de mesure des essais cliniques examinés
- Mécanisme et conséquences du traitement antiVEGF
- Association du ranibizumab et du TPD par la vertéporfine : étude FOCUS
- Données détaillées supplémentaires issues des essais cliniques examinés

ANNEXE II : COMPLÉMENT D'INFORMATION SUR LES EFFETS NÉFASTES

Le ranibizumab est apparu sur le marché le 30 juin 2006 (É.-U.). Le plus récent rapport de sécurité périodique couvre la période du 1^{er} janvier au 30 juin 2007¹⁸. À ce moment-là, le médicament était commercialisé dans 48 pays, et son usage venait tout juste d'être autorisé au Canada (le 26 juin 2007). Les essais cliniques avaient alors mis le médicament à l'épreuve auprès de 6 168 personnes, et les chiffres de vente indiquaient que le médicament avait été prescrit à raison de 150 000 patients-années de traitement.

Durant la période couverte par ce rapport de sécurité, six cas d'endophtalmité, un cas d'infection oculaire, un de vitrite et un d'uvéïte sont survenus.

Au chapitre des ACV, 21 ont été rapportés spontanément par des professionnels de la santé, six par des personnes non professionnelles de la santé, trois dans le cadre d'un signalement sollicité et un par la documentation. Un cas d'ACV ischémique et un cas d'ACV hémorragique ont également été recensés. Le tableau suivant renferme des renseignements détaillés sur ces incidents, quoique seuls les rapports offrant de l'information sur ce sujet y paraissent. En général, la victime est une femme âgée (plus de 75 ans) et a des antécédents de maladie cardiovasculaire, soit de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie, du diabète, un IM ou un ACV. Dans la plupart des cas, l'ACV s'est produit après la première ou la deuxième injection de ranibizumab. L'étiologie n'est pas précisée ou est inconnue, malgré qu'un lien de causalité entre l'incident et le médicament ait été soupçonné dans six cas. L'on ne sait pas vraiment pour quels motifs cette cause a été soupçonnée, car certaines victimes sont des personnes très âgées (une de 83 ans et deux de 87 ans) ayant une histoire de troubles cardiovasculaires.

Huit cas d'infarctus du myocarde ont été signalés durant la période couverte par ce rapport de sécurité. L'âge de sept victimes est connu, et ce sont toutes des personnes âgées (de 74 ans à 96 ans). Dans six de ces cas, un lien de causalité a été soupçonné, bien que la personne qui a signalé l'un de ces cas ne soit pas une professionnelle de la santé.

ANNEXE III : QUESTIONNAIRE SUR LA VISION DU NATIONAL EYE INSTITUTE (NEI VFQ)

Le questionnaire NEI-VFQ mesure la qualité de vie associée à la vision. Le questionnaire original de 51 items a été conçu en tenant des groupes de discussion entre des personnes atteintes de troubles oculaires courants (p. ex., cataracte apparaissant avec l'âge, dégénérescence maculaire liée à l'âge, rétinopathie diabétique)¹⁹. L'instrument comprend 12 sous-échelles à plusieurs items, spécifiques à la vision, portant sur : la vision générale, la douleur oculaire, la vision rapprochée, la vision à distance, le fonctionnement social, la santé mentale, l'exercice du rôle personnel, l'autonomie, la conduite automobile, la vision périphérique, la vision en couleurs, les attentes sur la vision à l'avenir et la santé générale²⁰. Par la suite, la version abrégée de l'instrument original, le questionnaire VFQ-25, a été élaboré; il est beaucoup plus pratique et facile à administrer²¹. Sauf les attentes quant à la vision future, tous les thèmes énumérés ci-dessus ont été retenus. Le VFQ-25 englobe donc 25 items portant sur 11 thèmes ayant trait à la vision en plus du thème de la santé générale.

Les réponses aux questions sont reportées sur une échelle de 0 à 100, où 0 indique la vision la pire et 100, la meilleure fonction visuelle. Les deux versions du NEI-VFQ sont de validité et de fiabilité démontrées dans l'évaluation de la qualité de vie associée à la santé de personnes souffrant d'une vaste gamme de troubles oculaires^{20,21}. La détermination du changement d'importance clinique dans le score du NEI-VFQ semble reposer sur sa corrélation avec l'acuité visuelle. Un changement d'acuité visuelle de trois lignes constitue le critère de jugement dans les essais cliniques, et c'est ainsi que le changement de score du NEI-VFQ correspondant serait le changement de portée clinique, à savoir, une fluctuation de 10 points du score global et de 12 ou 13 points aux sous-échelles (à l'exclusion de celles de la vision en couleurs et de la douleur oculaire)^{13,22}.

RÉFÉRENCES

1. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102(11):1640-2.
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432-44.
3. *Clinical study report addendum: CSR FVF2587g/CRFB002A2301: A phase III, multicenter, randomized, double-masked, active treatment-controlled study of the efficacy and safety of rhuFab V2 (ranibizumab) compared with verteporfin (Visudyne®) photodynamic therapy in subjects with predominantly classic subfoveal neovascular age-related macular degeneration* [information supplémentaire du fabricant **CONFIDENTIELLE**]. South San Francisco (CA): Genentech, Inc.; 2007 Mar 27.
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-31.
5. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR, MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114(10):1868-75.
6. *Clinical study report addendum: CSR FVF2598g: A phase III, multicenter, randomized, double-masked, sham injection-controlled study of the efficacy and safety of rhuFab V2 (ranibizumab) in subjects with minimally classic or occult subfoveal neovascular age-related macular degeneration* [information supplémentaire du fabricant **CONFIDENTIELLE**]. South San Francisco (CA): Genentech, Inc.; 2006 Mar 29.
7. *Clinical study report: CSR FVF3192g: A phase IIIb, multicenter, randomized, double-masked, sham injection-controlled study of the efficacy and safety of ranibizumab in subjects with subfoveal choroidal neovascularization (CNV) with or without classic CNV secondary to age-related macular degeneration* [information supplémentaire du fabricant **CONFIDENTIELLE**]. South San Francisco (CA): Genentech, Inc.; 2006 Jul 14.
8. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Medical review(s). In: *Lucentis (ranibizumab) injection*. Company: Genentech, Inc. Application no.: 125156. Approval date: 06/30/2006 [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 2006. Accessible au : http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/125156s0000_LucentisTOC.htm (consulté le 22 mai 2008).
9. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Statistical review(s). In: *Lucentis (ranibizumab) injection*. Company: Genentech, Inc. Application no.: 125156. Approval date: 06/30/2006 [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 2006. Accessible au : http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/125156s0000_LucentisTOC.htm (consulté le 22 mai 2008).
10. *Health Canada reviewer's report: Lucentis (ranibizumab)* [rapport interne **CONFIDENTIEL**]. Ottawa: Health Products and Food Branch, Health Canada; 2007 Jun 27.
11. *CDR submission binder: Lucentis (ranibizumab) 10 mg/mL solution for injection; Company: Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.* [rapport interne du fabricant **CONFIDENTIEL**]. Dorval (QC): Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.; juillet 2007.
12. *Clinical study report: CSR FVF2598g: A phase III, multicenter, randomized, double-masked, sham injection-controlled study of the efficacy and safety of rhuFab V2 (ranibizumab) in subjects with minimally classic or occult subfoveal neovascular age-related macular degeneration* [information supplémentaire du fabricant **CONFIDENTIELLE**]. South San Francisco (CA): Genentech, Inc.; 2005 Oct 21.

13. Miskala PH, Hawkins BS, Mangione CM, Bass EB, Bressler NM, Dong LM, et al. Responsiveness of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire to changes in visual acuity: findings in patients with subfoveal choroidal neovascularization--SST report no. 1. *Arch Ophthalmol* 2003;121(4):531-9.
14. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124(11):1532-42.
15. Barron H. *Dear health care provider letter [Lucentis]*. South San Francisco (CA): Genentech, Inc.; 2007 Jan 24. Accessible au : http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Lucentis_DHCP_01-24-2007.pdf (consulté le 22 mai 2008).
16. *Clinical study report: CSR FVF2587g/CRFB002A2301: A phase III, multicenter, randomized, double-masked, active treatment-controlled study of the efficacy and safety of rhuFab V2 (ranibizumab) compared with verteporfin (Visudyne®) photodynamic therapy in subjects with predominantly classic subfoveal neovascular age-related macular degeneration* [information supplémentaire du fabricant **CONFIDENTIELLE**]. South San Francisco (CA) / Basel, Suisse: Genentech, Inc. / Novartis Pharma AG; 2005 Dec 26.
17. Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, Kang HK, Young T, Papo NL. Appendix D - Valuing condition specific health states using simulation. In: *CDR submission binder, pharmacoeconomic report: Lucentis (ranibizumab) 10 mg/mL solution for injection; Company: Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.* [rapport interne du fabricant **CONFIDENTIEL**]. Dorval (QC): Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.; 2007.
18. *Periodic safety update report 2 (PSUR 2) for Lucentis® (ranibizumab): 01 Jan 2007 - 30 Jun 2007* [rapport interne du fabricant **CONFIDENTIEL**]. Basel, Suisse: Novartis; 2007 Aug 15.
19. Mangione CM, Berry S, Spritzer K, Janz NK, Klein R, Owsley C, et al. Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol* 1998;116(2):227-33.
20. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD, et al. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). *Arch Ophthalmol* 1998;116(11):1496-504.
21. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001;119(7):1050-8.
22. Slakter JS, Stur M. Quality of life in patients with age-related macular degeneration: impact of the condition and benefits of treatment. *Surv Ophthalmol* 2005;50(3):263-73.