



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

Résumé des délibérations du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Ranibizumab (Lucentis^{MD} — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication — dégénérescence maculaire liée à l'âge

Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Membres présents

Les D^{rs} Braden Manns (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Ken Bassett, Bruce Carleton, Michael Evans, Malcolm Man-Son-Hing, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Bob Peterson, Dale Quest et Kelly Zarnke, et M^{me} Nancy McColl et M. Brad Neubauer.

Membres absents

Aucun

Conflits d'intérêts

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer au regard de cette présentation.

Description du médicament

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF-A). Il empêche la liaison de toutes les formes actives du VEGF-A à ses récepteurs, réduisant ainsi la prolifération des cellules endothéliales. Ce médicament a démontré son efficacité dans la prévention de la néovascularisation et de la perméabilité vasculaire qui contribuent à la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Le ranibizumab est d'usage autorisé dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la DMLA.

Discussion sur les examens clinique et pharmacoéconomique

Le CCCEM a pris en considération une étude méthodique couvrant des essais cliniques, publiés ou inédits, préparée par le PCEM, et l'examen critique du PCEM de l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant. Un aperçu de ces examens et la recommandation finale du CCCEM (la version technique et la version en langage clair), et ses motifs, paraissent dans la [base de données des médicaments du PCEM](#) et dans le site Web de l'ACMTS (www.acmts.ca).

L'exposé des membres du CCCEM, et la discussion subséquente, lors des réunions du CCCEM les 21 novembre 2007, 23 janvier 2008 et 19 mars 2008 ont porté sur les points suivants :

Justification et besoin thérapeutiques

La DMLA est la principale cause de troubles visuels chez les Nord-Américains de plus de 50 ans. La prise en charge actuelle est limitée étant donné la persistance et la récurrence de la néovascularisation. Le traitement de la DMLA focalise sur l'utilisation de la vertéporfine intraveineuse suivi d'un traitement photodynamique (TPD), lequel est d'usage autorisé dans les formes humides de la DMLA à prédominance classique. Ce traitement diminue la perte de la vision en détruisant les nouveaux vaisseaux sanguins anormaux, tandis que le traitement par VEGF-A prévient l'émergence de nouveaux

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM — le 21 novembre 2007 ; réexamen du CCCEM — le 19 mars 2008

Avis de recommandation finale du CCCEM — le 27 mars 2008

© ACMTS, 2008

vaisseaux sanguins. Un nouveau TPD par la vertéporfine (TPD-V) est administré tous les trois mois. Le pegaptanib, un autre traitement anti-VEGF-A, est indiqué dans toutes les formes humides de la DMLA, mais son efficacité au-delà d'un an est méconnue et son coût est élevé.

Essais cliniques

Trois essais randomisés, en double insu et contrôlés, de 12 à 24 mois et de grande qualité, ont été évalués. L'étude ANCHOR (n=423) a comparé des injections intravitréennes de ranibizumab de 0,3 et 0,5 mg au TPD-V chez des patients au stade de néovascularisation choroïdienne (NVC) à prédominance classique. Cet essai de 24 mois était à double placebo, à savoir un TPD simulé et une injection de ranibizumab simulée. Les études MARINA (n=716) et PIER (n=184) ont comparé les mêmes doses de ranibizumab à des injections simulées de ranibizumab pendant des périodes de suivi de 24 et de 12 mois respectivement chez des patients atteints de lésions principalement de tendance classique minimale ou occultes. Dans les études ANCHOR et MARINA, l'administration du ranibizumab était mensuelle. Dans l'étude PIER, le ranibizumab a été administré à intervalle mensuel pendant les trois premiers mois, ensuite une fois tous les trois mois.

La difficulté au niveau des placebos administrés aux groupes de traitement a été soulevée. Dans l'étude ANCHOR, un TPD-V simulé a été administré sous forme d'une injection de solution de saline suivi de la même dose de lumière laser que dans le groupe réellement sous TPD-V. Pour chacune des trois études, les injections de ranibizumab simulées ont été administrées en poussant une seringue vers l'œil, sans véritable injection. Dans la seconde année de l'étude ANCHOR, environ 30 % des personnes du groupe du TPD-V sont passées au groupe du ranibizumab et près de 30 % des patients traités par le ranibizumab ont cessé de prendre la vertéporfine simulée suite à un amendement du protocole de l'essai de prolongation.

Comparateurs ou autres solutions thérapeutiques disponibles

Le ranibizumab a été comparé au TPD-V et à une injection simulée de ranibizumab. On n'a pas comparé le ranibizumab au pegaptanib ou au bévacizumab.

Critères de jugement

L'acuité visuelle [la cécité (acuité visuelle de 20/200 ou pire), variation en nombre de lettres par rapport au départ, une perte d'acuité visuelle de moins de 15 lettres, une augmentation de l'acuité visuelle d'au moins 15 lettres] a été évaluée selon l'échelle du *Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), que l'on estime être un indicateur plus efficace de l'acuité visuelle que l'échelle Snellen qui est plus courante. La qualité de vie a été évaluée à partir du questionnaire de la fonction visuelle (VFQ-25) du National Eye Institute. La vision de près, difficile à évaluer correctement, n'a pas été prise en compte, mais elle est en corrélation avec l'acuité visuelle de loin.

Efficacité clinique

Les résultats à 12 mois ont indiqué une amélioration de l'acuité visuelle, de la fonction visuelle et de la qualité de vie par rapport au TPD-V dans l'étude ANCHOR et par rapport aux injections simulées dans l'étude MARINA. L'étude PIER a vu une amélioration de la plupart des critères de jugement, à l'exception de l'augmentation de 15 lettres et de la qualité de vie, ce qui pourrait être attribuable à l'intervalle de dosage plus long. Les données à 24 mois de l'étude MARINA ont été conformes aux résultats à 12 mois. Les données à 24 mois de l'étude ANCHOR ont également été conformes aux résultats de 12 à 24 mois, mais ces premières sont difficiles à évaluer en raison des taux élevés de patients qui sont passés au groupe du ranibizumab et qui ont cessé de prendre la vertéporfine simulée. Les données à 24 mois de l'étude PIER ne sont pas encore disponibles.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Les effets indésirables visuels graves comprennent l'endophtalmite, l'hémorragie du vitré, le décollement de la rétine et la cataracte traumatique. L'inhibition systématique du VEGF est associée à un risque cardiovasculaire sensible. Dans l'étude MARINA, la dose de 0,5 mg a produit un risque numérique plus élevé d'événements cardiovasculaires. L'étude SAILOR, un essai ouvert sur plus de 2 000 patients atteints de DMLA, a été évaluée uniquement en fonction des données de sécurité en raison du manque

Programme commun d'évaluation des médicaments

d'un groupe témoin excluant le ranibizumab. L'incidence d'accident vasculaire cérébral (AVC) dans les groupes de ranibizumab de 0,5 mg et de 0,3 mg était de 1,2 % et de 0,3 % respectivement. Le fabricant a émis une lettre avisant les professionnels de la santé du risque d'AVC avec le ranibizumab et du risque d'AVC plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'AVC.

Coût et évaluation pharmacoéconomique

Le ranibizumab coûte 1 575 \$ par flacon. L'entente de remboursement proposée par le fabricant inclut la couverture du coût du traitement une fois que neuf flacons auront été utilisés la première année ou plus de six par an ensuite. Les neuf traitements la première année coûtent 14 175 \$ par œil. Le TPD-V coûte 7 000 \$ par an. L'évaluation économique est fondée sur une période de traitement allant de un à deux ans, selon le type de lésion, avec la continuation de l'effet du traitement de trois à six mois après son arrêt. Au-delà de cette dernière période, on présume que la DMLA progresse au même rythme que chez les patients sous prise en charge de soutien optimale, sur une période d'un maximum de 10 ans. Si un nouveau traitement était nécessaire après la période d'un ou deux ans, le coût serait sensiblement plus élevé que prévu.

Autres points

- Le Comité a reconnu que les ophtalmologues au Canada utilisent le bévacizumab à l'heure actuelle dans le traitement de la DMLA, bien que cette indication ne soit pas approuvée. Le bévacizumab est d'usage autorisé au Canada dans le traitement du cancer du côlon mais il est utilisé dans la prise en charge de la DMLA à des doses 300 à 500 fois plus faibles que pour ce cancer. Les régimes d'assurance-médicaments ont précisé qu'ils ne pouvaient pas financer le bévacizumab dans la DMLA sans approbation de cette indication et/ou des données probantes plus convaincantes à l'appui de son efficacité et de son innocuité. Le Comité a été avisé d'un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) publié à petite échelle évaluant une seule dose de bévacizumab qui démontre l'effet similaire du bévacizumab dans la DMLA par rapport au TPD-V. Néanmoins, il n'y a aucun essai comparant ce médicament au ranibizumab. Des essais cliniques comparatifs sur le ranibizumab et le bévacizumab sont en cours et le Comité a recommandé un examen ultérieur du ranibizumab après publication de ces résultats.
- Le bévacizumab coûte 1 400 \$ par flacon et peut se diviser en environ 40 doses, ce qui entraîne donc des coûts par dose plus faibles que le ranibizumab.
- Le Comité a eu une discussion au sujet des décisions prises en matière de couverture du ranibizumab en Ontario, au Québec et ailleurs.
- Des préoccupations concernant le coût du ranibizumab et les répercussions sur les budgets provinciaux ont été exprimées.
- Le Comité a souligné que le ranibizumab n'était rentable que si les régimes d'assurance-médicaments prennent part à l'entente de remboursement proposée par le fabricant. Certains régimes d'assurance-médicaments fédéraux, territoriaux et provinciaux ont de la difficulté à mettre en œuvre des ententes de remboursement, mais le fabricant a indiqué qu'il collaborerait avec les régimes afin d'assurer qu'ils pouvaient tous respecter le plafond de neuf injections par patient lors de la première année et de six injections par patient par an ensuite. Le fabricant prendrait en charge les frais associés à tout traitement supplémentaire en cas de besoin. Le Comité a soulevé l'incohérence entre la durée de traitement mentionné dans l'entente de remboursement et celle du modèle économique présenté par le fabricant. Il a également noté la progression de la maladie après l'arrêt du traitement ainsi que l'incidence sur le rapport coût-utilité si le second œil nécessite un traitement étant donné que la rentabilité déclarée a été fondée sur le traitement exclusif de l'œil en meilleur état.
- Le ranibizumab est vendu en flacons de 3 mg mais la dose approuvée est de 0,5 mg, ce qui entraîne un gaspillage avec chaque dose. Le Comité a conseillé aux régimes d'assurance-médicaments d'envisager des solutions en vue de minimiser le gaspillage.
- Le Comité a remarqué que l'on ignore si les effets bénéfiques du médicament dépasseront la période de deux ans pour laquelle il a été étudié. L'évaluation économique présentée par le fabricant suppose que le ranibizumab, en comparaison à la prise en charge de soutien optimale, a été associé à une ralentissement de la progression de la maladie lors du traitement, à un ralentissement de la progression de la maladie pendant la période de trois à six mois suivant le traitement bien que celui-

Programme commun d'évaluation des médicaments

ci soit moins fort, et au même taux de progression de la maladie six mois après l'arrêt du traitement et par la suite.

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 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

- Comparativement au TPD-V 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.
- 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 à la prise en charge de soutien optimale ou au TPD-V 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-V dans la DMLA à prédominance classique à 38 150 \$ par rapport à 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.
- 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.

Le résumé des délibérations du CCCEM

Le présent document résume les délibérations des membres du CCCEM en vue de formuler une recommandation quant à l'inscription du médicament examiné sur la liste des médicaments assurés, destinée aux régimes d'assurance médicaments participants. Le résumé ne constitue pas le procès-verbal de la réunion du CCCEM au cours de laquelle les membres ont examiné le médicament en question.

L'information présentée ici ne saurait tenir lieu de jugement clinique dans la prise en charge d'un patient en particulier, ni se substituer à un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas

responsable des dommages ou des préjudices découlant de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, contenue dans le résumé.

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

Le fabricant a pris connaissance du présent document et n'a pas demandé à ce que de l'information soit tenue confidentielle.