Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

LUCENTIS[MC] – Néovascularisation choroïdienne consécutive à une myopie pathologique
OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Lucentis
Dénomination commune : Ranibizumab
Fabricant : Novartis
Forme : Solution injectable
Teneur : 10 mg/ml (0,23 ml)

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ranibizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe le facteur de croissance vasculaire endothélial de type A (VEGF-A), une cytokine qui joue un rôle primordial dans l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire. Il s'administre par injection intravitréenne et est indiqué, entre autres, « pour le traitement de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie pathologique (MP) ». Actuellement, le ranibizumab est inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en présence de néovascularisation choroïdienne et de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique ou consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine, selon certaines conditions.

La vertéporfine (Visudyne[MC]), un agent photosensibilisant, est le seul produit inscrit sur les listes de médicaments pour le traitement de la MP avec néovascularisation. Ce médicament doit être administré préalablement à une thérapie photodynamique. Le bévacizumab (Avastin[MC]), administré en injection intravitréenne, est le traitement le plus utilisé, mais il n'est pas approuvé par Santé Canada pour cette indication. Il s'agit de la première évaluation de Lucentis[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette condition.

La MP est la forme la plus grave de myopie et touche environ 1 % à 4 % de la population. La NVC est une complication de la MP qui se développe chez environ 5 % à 10 % des patients. Elle apparaît et progresse rapidement. Les principaux symptômes cliniques sont la distorsion de la vision, la diminution de l'acuité visuelle, la perte de la vision centrale et la présence d'éclairs de lumière et de corps flottants. En l'absence de traitement, la NVC peut mener à la cécité. Elle survient généralement chez des personnes de 40 ans à 50 ans.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de Wolf (2014) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude RADIANCE (Wolf) est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et réalisé à double insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'injections intravitréennes de 0,5 mg de ranibizumab, administrées en monothérapie selon 2 schémas posologiques, à celles de la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique pendant

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

12 mois. Elle a été réalisée chez 277 adultes qui présentent une déficience visuelle due à une NVC consécutive à une MP active et qui n'avaient jamais été traités. Ceux-ci présentaient une myopie forte (erreur de réfraction de plus de -6 dioptries) et un allongement du globe oculaire défini par une longueur axiale d'au moins 26 mm. Leur meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) se situait entre 24 et 78 lettres sur l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) ou entre 20/32 et 20/320 sur l'échelle de Snellen. Les patients ont été répartis en 3 groupes :

- Groupe I : 2 injections mensuelles consécutives de ranibizumab, à répéter tous les mois selon la stabilisation de l'acuité visuelle évaluée par la variation de la MAVC par rapport aux 2 visites mensuelles précédentes.
- Groupe II : 1 injection de ranibizumab au jour 1, puis des injections mensuelles additionnelles si des signes d'activité de la maladie sont observés par une tomographie de cohérence optique (TCO) ou par une angiographie rétinienne.
- Groupe III : 1 perfusion de vertéporfine associée à une thérapie photodynamique au jour 1. À partir du troisième mois, les patients pouvaient recevoir soit le même traitement, le ranibizumab selon l'activité de la maladie (*crossover*) ou les 2 thérapies combinées.

Un seul œil a été traité chez tous les patients, soit celui avec l'atteinte la plus importante dans le cas d'une atteinte bilatérale. L'objectif principal est d'évaluer la variation moyenne de la MAVC à 3 mois, par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude RADIANCE (Wolf 2014)

Paramètre d'évaluation (par rapport à la valeur initiale)	**Groupe I** Ranibizumab 0,5 mg selon la stabilisation de l'acuité visuelle (n = 105)	**Groupe II** Ranibizumab 0,5 mg selon l'activité de la maladie (n = 116)	**Groupe III** Vertéporfine associée à une thérapie photodynamique (n = 55)
Variation moyenne de la MAVC[a] du mois 1 au mois 3	10,5 lettres ($p < 0,00001$ par rapport au groupe III)	10,6 lettres ($p < 0,00001$ par rapport au groupe III)	2,2 lettres
Variation moyenne de la MAVC[a] du mois 1 au mois 6	11,9 lettres	11,7 lettres ($p < 0,00001$ par rapport au groupe I)	n.d.
Variation moyenne de la MAVC[a] à 12 mois	13,8 lettres	14,4 lettres	9,3 lettres
Proportion de patients présentant un gain de la MAVC[a] d'au moins 10 lettres à 12 mois	70 %	69 %	49 %
Proportion de patients présentant un gain de la MAVC[a] d'au moins 15 lettres (ou atteignant 84 lettres) à 12 mois	53 %	52 %	33 %

a Meilleure acuité visuelle corrigée sur l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)
n.d. Non disponible

Les éléments clés identifiés sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Le double insu est respecté. Un placebo a été utilisé dans chacun des groupes et un

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

investigateur indépendant de celui qui est responsable d'administrer le traitement a procédé aux évaluations de l'acuité visuelle et des signes d'activité de la maladie.
- La population représente bien celle qui serait traitée pour cette maladie au Québec.
- Le traitement comparateur choisi est adéquat, car il n'existe pas d'autre traitement indiqué pour cette condition.
- Les patients du groupe I ont reçu un nombre moyen de 4,6 injections (médiane = 4 injections) de ranibizumab, ceux du groupe II ont reçu un nombre moyen de 3,5 injections (médiane = 2 injections) tandis que ceux du groupe III ont reçu en moyenne 2,4 injections (médiane = 2 injections) sur une période de 12 mois.

Les résultats obtenus à 3 mois démontrent que l'administration du ranibizumab permet d'obtenir une amélioration rapide et significative de l'acuité visuelle comparativement à l'usage de la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique. Une amélioration de près de 10 lettres (2 lignes) sur l'échelle ETDRS par rapport à la MAVC initiale est jugée cliniquement significative. À 6 mois, les résultats démontrent que les bénéfices du ranibizumab sur la vision se maintiennent. De plus, ils indiquent que l'efficacité de son administration selon l'activité de la maladie est non inférieure à celle selon la stabilisation de l'acuité visuelle. De l'avis des experts, le suivi de l'activité de la maladie à l'aide, entres autres, de la TCO est considéré comme étant plus objectif. Quant aux résultats obtenus à 12 mois, ils démontrent que l'efficacité des injections de ranibizumab, administrées en fonction de l'activité de la maladie, est durable. La proportion de patients présentant un gain de la MAVC d'au moins 10 lettres ou d'au moins 15 lettres est en faveur du ranibizumab. Notons que les patients du groupe III ayant reçu le ranibizumab après le troisième mois (69 %) ont eu une amélioration moindre de leur acuité visuelle que ceux du groupe II.

En ce qui concerne l'innocuité, ce médicament est bien toléré. Les principaux effets indésirables oculaires rapportés sont les hémorragies conjonctivales et l'augmentation de la pression intraoculaire. Il n'y a eu aucun abandon du traitement en raison d'effets indésirables. De plus, aucun cas d'endophtalmie n'est rapporté dans cette étude.

Besoin de santé
L'usage du ranibizumab pour le traitement de la déficience visuelle due à une NVC consécutive à une MP représente une option thérapeutique additionnelle au traitement largement utilisé en pratique, soit le bévacizumab. Le ranibizumab entraîne des bénéfices cliniques significatifs sur la vision documentés par une étude d'un bon niveau de preuve.

En conclusion, chez les personnes atteintes d'une déficience visuelle due à une NVC consécutive à une MP, le ranibizumab utilisé en monothérapie selon l'activité de la maladie offre un bénéfice clinique significatif, notamment en améliorant la vision des patients, comparativement à l'usage de la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique. Les données à 12 mois montrent que l'efficacité clinique du ranibizumab se maintient et qu'il est bien toléré. Ces bénéfices sont observés avec un nombre limité d'injections. Par conséquent, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du ranibizumab pour le traitement de la déficience visuelle due à une NVC consécutive à une MP.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'une fiole de 2,3 mg de ranibizumab est de 1 575 $. Elle permet l'administration d'une seule dose de 0,5 mg en raison de l'importante perte de médicament lors de la mise en

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

seringue à l'aide d'une aiguille filtrante fournie par le fabricant. Le coût pour une injection de ranibizumab est de 1 750 $. Ce coût est inférieur à celui de la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique, qui est de 2 103 $. Ces coûts incluent celui des services professionnels du médecin pour l'injection ou le traitement.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-utilité non publiée est évaluée. Elle compare le ranibizumab, administré en monothérapie, à la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique pour le traitement des personnes présentant une déficience visuelle due à une NVC consécutive à une MP active et qui n'avaient jamais été traitées. Cette étude, dont les données cliniques proviennent de l'étude RADIANCE, conclut que le ranibizumab est plus efficace et moins coûteux que la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique dans cette indication. Le ranibizumab est donc une option thérapeutique dominante.

L'INESSS reconnait la valeur thérapeutique incrémentale du ranibizumab et le fait que son coût de traitement est inférieur à celui de la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique. Ainsi, l'INESSS conclut que le ranibizumab est un traitement dominant par rapport à la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique dans cette indication. En conséquence, l'INESSS est d'avis que le ranibizumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Le ranibizumab permet d'améliorer rapidement et significativement l'acuité visuelle d'une proportion élevée de patients comparativement à la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique. Les personnes traitées peuvent, entre autres, améliorer leur capacité à lire, à travailler ou à conduire. Ce sont des bénéfices majeurs pour la personne atteinte. De l'avis des experts, lorsque la thérapie est cessée, le risque de récidive est faible.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire présentée par le fabricant de l'usage du ranibizumab pour le traitement de la NVC consécutive à une MP est basée sur des données épidémiologiques de cette maladie. Il est supposé que [redacted] % des Québécois âgés de 18 ans ou plus seraient atteints de cette pathologie. Il est estimé que [redacted] % des personnes atteintes de cette condition devraient recevoir un traitement et que [redacted] % d'entre elles auraient une atteinte bilatérale. Le fabricant suppose qu'actuellement [redacted] % des personnes reçoivent [redacted] pour le traitement de la NVC consécutive à une MP et que [redacted] % des patients sont traités par la [redacted]. Il prévoit que [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % des patients seraient traités avec le ranibizumab à la suite de son inscription pour la première, la deuxième et la troisième année, respectivement. Les patients recevraient [redacted], [redacted] et [redacted] injections de ranibizumab pour la première, la deuxième et la troisième année, respectivement comparativement à [redacted], [redacted] et [redacted] traitements avec [redacted].

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue à Lucentis[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* pour le traitement de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne consécutive à une myopie pathologique

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			[redacted] $
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			[redacted] $
INESSS[b]	RAMQ	8 368 547 $	930 407 $	943 438 $	10 242 392 $
	Analyses de sensibilité[c]	Pour 3 ans, budget RAMQ (ranibizumab)			7 487 980 $
		Pour 3 ans, budget établissements (bévacizumab)			-38 476 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste pour le budget RAMQ.

c Les estimations reposent sur l'hypothèse que le bévacizumab continuerait à avoir 25 % des parts de marché après l'ajout de cette indication au ranibizumab. Le coût des injections du bévacizumab, imputé au budget médicaments en milieu hospitalier, serait alors réduit.

L'INESSS juge l'estimation réalisée par le fabricant sous-estimée. Bien que la plupart de ses hypothèses soient jugées réalistes, certaines ont été modifiées par l'INESSS. L'analyse tient compte des hypothèses suivantes :

- une prévalence de la NVC consécutive à une MP plus élevée (Wolf);
- des parts de marché plus élevées pour le ranibizumab;
- la possibilité de recevoir des injections de ranibizumab pour une durée maximale de 12 mois;
- un nombre total d'injections plus faible.

Ainsi, l'INESSS prévoit que l'inscription du ranibizumab pour cette indication pourrait générer des coûts d'environ 10 M$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années. Toutefois, les estimations d'impact budgétaire pourraient être quelque peu différentes selon la considération de l'utilisation de traitements pharmacologiques non approuvés pour cette indication et du lieu où ils seraient administrés. Il est supposé qu'un certain nombre de patients continueraient à recevoir un traitement non approuvé par Santé Canada, comme le bévacizumab. Selon l'hypothèse qu'environ 25 % des patients continueraient à le recevoir en milieu hospitalier, des économies pour le budget médicaments des établissements pourraient être d'environ 38 000 $. Par ailleurs, les prévisions de coûts additionnels annoncées pour le budget de la RAMQ seraient moindres (7,5 M$). Ces calculs de coûts reposent sur des hypothèses qui ne peuvent pas être confirmées.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Le ranibizumab, administré en monothérapie selon l'activité de la maladie, offre un bénéfice clinique significatif chez les personnes atteintes d'une déficience visuelle due à une NVC consécutive à une MP, notamment en améliorant leur vision comparativement à l'usage de la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique.
- Les données à 12 mois montrent que l'efficacité clinique du ranibizumab se maintient et qu'il est bien toléré.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le coût pour une injection de ranibizumab est de 1 750 $. Ce coût est inférieur à celui de la vertéporfine, associée à une thérapie photodynamique, qui est de 2 103 $ pour un traitement.
- Le ranibizumab est un traitement plus efficace et moins coûteux que la vertéporfine associée à une thérapie photodynamique dans cette indication. Le ranibizumab est donc une option thérapeutique efficiente.
- L'inscription du ranibizumab pour cette indication pourrait générer des coûts supplémentaires d'environ 10 M$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.
- Une proportion élevée de personnes traitées avec le ranibizumab peuvent, entre autres, améliorer leur capacité à lire, à travailler ou à conduire. Ce sont des bénéfices majeurs pour celles-ci et leur famille.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Lucentis[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de la déficience visuelle due à une NVC consécutive à une MP. La nouvelle indication reconnue serait la suivante :

♦ pour le traitement de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne consécutive à une myopie pathologique.

L'œil à traiter doit également satisfaire aux 3 critères suivants :
- myopie minimale de -6 dioptries;
- acuité visuelle optimale après correction entre 6/9 et 6/96;
- présence de liquide intra-rétinien ou sous-rétinien ou d'une fuite active consécutive à une lésion de néovascularisation choroïdienne observée par une angiographie rétinienne ou une tomographie de cohérence optique.

L'autorisation initiale est accordée pour une durée maximale de 4 mois.

Lors de la demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de la condition médicale évaluée par une angiographie rétinienne ou une tomographie de cohérence optique. La demande de renouvellement sera autorisée pour une durée maximale de 8 mois.

Les autorisations sont données à raison d'un maximum d'une dose par mois et par œil. La durée maximale totale du traitement sera de 12 mois.

Il est à noter que le ranibizumab ne sera pas autorisé de façon concomitante avec la vertéporfine pour traiter le même œil.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et coll.** RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. Ophthalmology. 2014;121(3):682-92.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).