

Effacité et innocuité de la monothérapie anti-angiogénique dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

Note préparatoire à l'avis
Les antiangiogéniques dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge : enjeux de leur utilisation dans le contexte québécois

Préparée par Alvine Fansi
en collaboration avec
Sylvie Bouchard, Alicia Framarin et Jean-Marie Lance

Juillet 2011

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Équipe de projet

Auteurs	Alvine Fansi, M. Sc., en collaboration avec Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M.Sc., MBA, Alicia Framarin, M. Sc. et Jean-Marie Lance, M. Sc.
Recherche documentaire	Jean-Marie Lance et Denis Santerre
Soutien documentaire	Micheline Paquin

Édition

Responsable	Diane Guilbault
Révision linguistique	Centre de services partagés du Québec (CSPQ)
Coordination	Véronique Baril
Vérification bibliographique	Denis Santerre

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Pour citer ce document :

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité et innocuité de la monothérapie anti-angiogénique dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Note préparatoire préparée par Alvine Fansi en collaboration avec Sylvie Bouchard, Alicia Framarin et Jean-Marie Lance. Montréal, Qc : INESSS; 2011.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

1195, avenue Lavigerie 1er étage, bureau 100
Québec (Québec) G1V 4N3
Téléphone : 418 644-8103
Télécopieur : 418 644-8120

2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514-873-2563
Télécopieur : 514-873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca



Ce document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié environnemental, procédé sans chlore, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	iii
1 CONTEXTE	1
1.1 Dégénérescence maculaire liée à l'âge	1
1.1.1 Définition	1
1.1.2 Épidémiologie	1
1.1.3 Présentation clinique	2
1.1.4 Diagnostic clinique.....	2
1.1.5 Traitements.....	2
1.2 Antiangiogéniques.....	3
1.2.1 Définition	3
1.2.2 Présentation sommaire	3
1.2.3 Procédure d'injection et suivi.....	4
2 MÉTHODOLOGIE	5
2.1 Paramètres d'intérêt.....	5
2.2 Stratégies de recherche	5
2.3 Revue de la documentation scientifique	5
3 VALEUR THÉRAPEUTIQUE	6
3.1 Efficacité du ranibizumab comparée à celle du bevacizumab	7
3.2 Innocuité du ranibizumab comparée à celle du bevacizumab	8
3.2.1 Effets oculaires indésirables.....	8
3.2.2 Effets systémiques indésirables.....	9
4 ASPECTS ÉCONOMIQUES	10
5 POSITIONNEMENT D'ORGANISMES OFFICIELS CONCERNANT L'UTILISATION DU RANIBIZUMAB ET DU BEVACIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DE LA DMLA	12
5.1 Europe et Océanie	12
5.2 Amérique du nord.....	13
6 DISCUSSION.....	14
7 CONCLUSION.....	17
ANNEXE A L'algorithme de prise en charge de la DMLA.....	18
ANNEXE B Essais cliniques randomisés (ECR) comparant le ranibizumab au bevacizumab	19
RÉFÉRENCES.....	21

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Présentation sommaire des différents antiangiogéniques	3
Tableau 2 : Propriétés pharmacocinétiques du ranibizumab et du bevacizumab administrés par injection intravitréenne	4
Tableau 3 : Description des ECR publiés	6
Tableau 4 : Principaux résultats d'efficacité issus de l'étude CATT.....	7
Tableau 5 : Principaux résultats d'efficacité issus de l'étude de Subramanian et collègues.....	8
Tableau 6 : Principaux effets oculaires indésirables issus de l'étude de revues exhaustives de la littérature..	9
Tableau 7 : Principaux effets systémiques indésirables issus de l'étude de CATT et des revues exhaustives de la documentation scientifique	9
Tableau 8 : Comparaison de coût entre le ranibizumab et le bevacizumab	10

SOMMAIRE

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie de la rétine qui entraîne une baisse de la vision centrale et peut mener à la cécité. La forme exsudative ou « humide » de la maladie est moins fréquente, mais elle est plus grave que la forme atrophique ou « sèche »; elle est responsable de 90 % des cas de perte importante de vision due à la DMLA. Trois options de traitements de la DMLA exsudative sont disponibles afin de réduire la progression de la maladie : la photocoagulation au laser, la thérapie photodynamique et les agents anti-angiogéniques ou anti-VEGF. Ces derniers sont des anticorps qui neutralisent une protéine clé responsable de la néovascularisation (croissance de vaisseaux sanguins anormaux) présente dans la rétine des sujets atteints de la DMLA. Parmi les anti-VEGF, le pegaptanib (Macugen^{MC}), le ranibizumab (Lucentis^{MC}) et le bevacizumab (Avastin^{MC}) sont utilisés en monothérapie pour le traitement de la DMLA. Le pegaptanib n'est pratiquement plus utilisé au Québec. Le ranibizumab est homologué au Canada pour le traitement de la DMLA alors que le bevacizumab, homologué au Canada pour le traitement du cancer colorectal et de certains autres cancers, est utilisé en dérogation des directives de l'étiquette (*off label*) pour la DMLA.

Au Québec comme ailleurs, l'utilisation du bevacizumab dans les cas de DMLA, commencée avant l'homologation du ranibizumab, est restée ancrée dans la pratique, même si son efficacité pour cette indication et son innocuité n'avaient pas fait l'objet d'études comparatives. À la suite de la publication récente de la première étude comparative d'envergure sur les deux médicaments, le ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec a demandé à l'INESSS d'élaborer un court rapport sur l'efficacité, l'innocuité et les coûts du traitement de la DMLA à l'aide des agents anti-angiogéniques.

Le présent document fait le point sur les aspects liés à la valeur thérapeutique du ranibizumab et du bevacizumab en termes d'efficacité et d'innocuité. Après une présentation sommaire des coûts des traitements, il fait état du positionnement d'organismes officiels publics et professionnels au Canada et dans d'autres pays concernant l'utilisation de ces médicaments dans le traitement de la DMLA. Afin de compléter le portrait, des enjeux légaux et organisationnels qui entourent leur utilisation sont également discutés. Enfin, le document conclut avec un exposé des points principaux qui se dégagent de l'analyse et annonce la suite des travaux de l'INESSS sur le sujet.

1 CONTEXTE

Les agents antiangiogéniques ou anti-VEGF (*anti-vascular endothelial growth factor*) préservent et améliorent l'acuité visuelle (AV) en inhibant la croissance néovasculaire et en réduisant la perméabilité vasculaire présentes dans la forme exsudative ou « humide » de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou DMLA. Leur mécanisme d'action passe par la neutralisation d'une protéine clé (*vascular endothelial growth factor* ou VEGF) impliquée dans la croissance de vaisseaux sanguins anormaux.

Parmi les différents anti-VEGF, le pegaptanib (Macugen^{MC}), le ranibizumab (Lucentis^{MC}) et le bevacizumab (Avastin^{MC}) sont utilisés en monothérapie pour le traitement de la DMLA. L'un des avantages majeurs du bevacizumab est son faible coût par rapport à celui des autres thérapies déjà approuvées, notamment le ranibizumab.

Le présent document examine les données probantes comparant les deux médicaments les plus courants, le ranibizumab et le bevacizumab, le pegaptanib n'étant pratiquement plus utilisé¹. Il fait donc le point sur les aspects liés à leur valeur thérapeutique, y inclus leur efficacité et leur innocuité, sur leurs coûts, sur le positionnement d'organismes publics et professionnels ou de sociétés savantes à cet égard et sur d'autres enjeux qui entourent leur utilisation pour le traitement de la DMLA.

1.1 DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE

1.1.1 Définition

La DMLA est une maladie à évolution progressive qui provoque la détérioration de la macula située au centre de la rétine. Elle entraîne une baisse de la vision centrale nécessaire à des activités quotidiennes telles que la lecture, la conduite automobile et la reconnaissance des visages [Chopdar *et al.*, 2003; Fine *et al.*, 2000].

La DMLA peut prendre deux formes : 1) atrophique ou « sèche »; et 2) exsudative (néovasculaire) ou « humide ». La forme exsudative peut être occulte, à prédominance classique (≥ 50 % de néovaisseaux choroïdiens) et minimalement classique (< 50 % de néovaisseaux choroïdiens) [Chopdar *et al.*, 2003; Fine *et al.*, 2000].

Ce document se limite au traitement de la forme exsudative, qui est la forme la plus grave survenant chez environ 10 à 20 % des personnes atteintes de la DMLA et qui est responsable de 90 % des cas de perte de vision importante chez ces patients [Arbour, 2010; Hyman, 1992]. La DMLA est caractérisée par une néovascularisation d'origine choroïdienne qui prolifère vers l'espace sous-rétinien par des brèches dans la membrane de Bruch². Ces néovaisseaux sont perméables et causent, par hémorragie, exsudation de fluide et œdème, un soulèvement rétinien qui amène une distorsion et une baisse de la vision. Un tissu cicatriciel fibrovasculaire sous-rétinien peut aussi se former, affectant l'ensemble de la macula. La cécité, selon la définition légale, peut survenir dans les quelques mois suivant le diagnostic.

1.1.2 Épidémiologie

La DMLA est la cause principale de la cécité irréversible chez les personnes âgées de 65 ans et plus dans les pays industrialisés [Chopdar *et al.*, 2003; Klein *et al.*, 1992]. Elle atteint 2 millions de Canadiens âgés de 50 ans ou plus et près de 300 000 personnes au Québec [Arbour *et al.*, 2010; Cruess

1. Une recherche dans les banques administratives de la RAMQ (29 juin 2011) a permis de dénombrer en 2006, 116 utilisateurs distincts pour 333 ordonnances, et en 2007, 33 utilisateurs pour 61 ordonnances. Aucune réclamation n'a été faite par la suite.

2. Membrane de Bruch : couche imperméable entre l'épithélium pigmentaire rétinien et la choroïde qui empêche la formation anormale de nouveaux vaisseaux sanguins sous la rétine. Glossaire de la DMLA [site Web], disponible à : <http://www.pointdevuedmla.ca/glossary.aspx>.

et al., 2007]. De cause encore inconnue, cette affection comporte un certain nombre de facteurs de risque dont les plus souvent mentionnés sont l'âge, les antécédents familiaux, l'ethnie, le genre, l'iris de couleur claire, les maladies athérosclérotiques et vasculaires, l'obésité et l'exposition au soleil [Klein *et al.*, 2007; Klein *et al.*, 2006; Seddon *et al.*, 2005; Klein *et al.*, 2004; Fine *et al.*, 2000].

1.1.3 Présentation clinique

La DMLA peut affecter un œil ou les deux yeux. Les symptômes les plus communs sont :

- la perte de l'AV ou l'altération de la vision centrale, qui est le symptôme principal; typiquement, le patient se plaint d'une gêne dans sa vision centrale ou d'un point manquant (scotome positif);
- la métamorphopsie qui se manifeste par des modifications de la forme de l'image ou des distorsions en regardant les objets.

1.1.4 Diagnostic clinique

Le diagnostic de la DMLA est fait cliniquement et avec l'aide de l'imagerie comme l'angiographie. À l'apparition des symptômes, le fond d'œil révèle souvent une exsudation de fluides sous-rétiniens, des lipides ou du sang. Dans la zone de la lésion, on observe du sang, des cicatrices ou de l'atrophie et de la néovascularisation.

L'angiographie à la fluorescéine peut être nécessaire pour détecter l'exsudation subtile chez certains patients dont l'acuité visuelle s'est récemment modifiée. L'angiographie permet de distinguer la forme occulte de la forme classique [Chopdar *et al.*, 2003]. La néovascularisation choroïdienne (NVC) classique se présente comme une zone bien limitée d'hyperfluorescence précoce, et on note une augmentation des fuites de fluorescéine sur les clichés tardifs de l'angiogramme. Comme mentionné précédemment, la proportion observée de néovaisseaux choroïdiens détermine s'il s'agit d'une forme à prédominance classique ou minimalement classique.

Deux autres tests peuvent être utiles : l'angiographie au vert d'indocyanine et la tomographie par cohérence optique (TCO). L'angiographie au vert d'indocyanine montre la circulation choroïdienne mieux que l'angiographie à la fluorescéine et, de ce fait, elle peut révéler les points « chauds » sous l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), qui nécessitent le traitement. La tomographie par cohérence optique (TCO) est une imagerie non effractive montrant les images en coupe transversale de la rétine, de l'EPR et de la choroïde.

1.1.5 Traitements

Aucun traitement curatif de la DMLA n'existe actuellement. Les traitements disponibles aident cependant à ralentir la progression de la maladie. Trois options de traitement de la forme exsudative de la DMLA sont approuvées au Canada : le laser photocoagulateur, la thérapie photodynamique (avec laser non photocoagulateur) et les agents anti-angiogéniques. Ces derniers seront décrits en détail dans la section suivante.

La photocoagulation au laser est utilisée pour réparer les fuites des vaisseaux sanguins, mais elle cause aussi des dommages aux tissus adjacents à la rétine.

La thérapie photodynamique consiste en une injection intraveineuse de vertéporfine (Visudyne^{MC}) que la circulation sanguine transporte particulièrement vers l'œil et les fuites des vaisseaux endommagés. Un laser non thermique est alors dirigé sur la macula pour activer le médicament, qui réagit chimiquement pour sceller les vaisseaux sanguins sans endommager les tissus environnants. Ce traitement est efficace pour prévenir la perte de vision grave (soit 6 lignes et plus sur l'échelle de

Snellen) chez environ les deux tiers des patients atteints de DMLA [Armbrecht *et al.*, 2004]. Un exemple d'algorithme de prise en charge de la DMLA est présenté à l'annexe A.

1.2 ANTIANGIOGÉNIQUES

1.2.1 Définition

Les agents antiangiogéniques sont des anticorps qui neutralisent une protéine clé (*vascular endothelial growth factor* ou VEGF) impliquée dans la croissance de vaisseaux sanguins anormaux. Ils sont efficaces dans la forme exsudative de la DMLA.

1.2.2 Présentation sommaire

Les tableaux 1 et 2 résument les informations sur les compagnies qui fabriquent et commercialisent les produits, le statut, la pharmacologie, le mode de préparation et les principales indications du ranibizumab et du bevacizumab.

Tableau 1 : Présentation sommaire des différents antiangiogéniques

	Ranibizumab (Lucentis^{MC})	Bevacizumab (Avastin^{MC})
Compagnie ayant développé le produit	Genentech inc (propriété de Hoffmann La Roche Ltée)	Genentech inc (propriété de Hoffmann La Roche Ltée)
Compagnie commercialisant le produit au Canada	Novartis Pharma Canada inc.	Hoffmann La Roche Ltée
Type de molécule	- dérivé de l'Avastin ^{MC} - fragment d'anticorps monoclonal humain se liant aux isoformes du VEGF	- anticorps complet monoclonal humain se liant aux isoformes du VEGF - demi-vie plus longue et pénétration moindre
Statut d'homologation au Canada	- homologué le 26 juin 2007 pour le traitement de la DMLA	- homologué le 9 septembre 2005 pour le traitement du cancer colorectal; d'autres avis de conformité ont suivi.
Statut d'inscription au Québec	- inscrit comme médicament d'exception à la liste des médicaments du régime général d'assurance médicaments le 21 novembre 2007 pour le traitement de la DMLA de forme NVC	- inscrit comme médicament d'exception à la liste des établissements pour le traitement de 1 ^{re} ou 2 ^e intention du cancer colorectal
Utilisations principales en pratique	- DMLA - utilisé pour l'œdème maculaire diabétique, la rétinopathie diabétique proliférative, le glaucome néovasculaire et l'occlusion veineuse centrale	- cancers (colon, poumon, cerveau, sein) - DMLA
Présentation, teneur et posologie (par œil traité)	- flacon 10 mg / ml à usage unique - 0,5 mg (0,05 ml) 1 fois par mois ou minimalement tous les deux mois	- flacon de 100 mg (4 ml) ou 400 mg (16 ml) soit 25 mg / ml - 1,25 mg (0,05 ml) à 2,5 mg (0,10 ml), 1 fois par mois
Voie d'administration	Injection intravitréenne	Injection intravitréenne et intraveineuse (néoplasie)

Tableau 2 : Propriétés pharmacocinétiques du ranibizumab et du bevacizumab administrés par injection intravitréenne

	Ranibizumab (Lucentis^{MC})	Bevacizumab (Avastin^{MC})
Poids moléculaire (KD)	50	150
pH	5,5	6,2
Dose (mg)	0,5	1,25
Demi-vie vitréenne (jour)	9	6,7
Demi-vie systémique (jour)	0,09	20
Concentration vitréenne (µM)	2,5	2,1
Concentration maximale sérique (ng / ml)	0,79 à 2,9	20 à 687

Source : Tolentino, 2011.

1.2.3 Procédure d'injection et suivi

Avant l'injection d'un agent antiangiogénique, des gouttes mydriatiques sont administrées dans l'œil à traiter. Ces gouttes sont suivies de collyres pour l'anesthésie locale et d'un collyre antiseptique.

Après l'injection, un collyre antibiotique est administré. Le suivi comprend trois tests, faits selon des intervalles différents :

- la mesure, à chaque visite, de l'acuité visuelle, notamment grâce à l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)³;
- une tomographie par cohérence optique une fois sur deux visites; et
- une angiographie à fluorescence du fond d'œil une fois par année.

3. L'échelle ETDRS : la référence dans la mesure de l'acuité visuelle dans la DMLA. Disponible à : <http://www.ophtalmo.net/bv/Doc/2002-6150-XZ-ETDRS.pdf> (consulté le 5 juillet 2011).

2 MÉTHODOLOGIE

Les principales sources de données mises à contribution pour la préparation du présent document sont une revue de la documentation scientifique internationale et une consultation de la littérature grise.

2.1 PARAMÈTRES D'INTÉRÊT

Les principaux paramètres d'intérêt sont ceux ayant trait à :

- l'efficacité :
 - o du point de vue fonctionnel en mesurant le degré d'altération visuelle par l'AV, notamment grâce à l'échelle ETDRS;
 - o du point de vue anatomique en mesurant l'épaisseur centrale de la rétine grâce à la TCO;
- l'innocuité, y inclus les différents effets indésirables sur les plans oculaire ou systémique;
- l'aspect économique, y compris le coût des médicaments.

2.2 STRATÉGIES DE RECHERCHE

La recherche documentaire a été effectuée en consultant les bases de données telles que Medline (par PubMed), EMBASE et The Cochrane Library. La recherche de littérature grise a été faite sur le Web afin de repérer les programmes et les politiques relatifs à l'utilisation du ranibizumab et du bevacizumab dans le traitement de la DMLA.

La période de janvier 2007 à mai 2011 a été retenue comme filtre temporel, et seuls les articles publiés en français et en anglais ont été consultés. De plus, la bibliographie des articles retenus a été révisée afin de repérer de nouvelles références. Une veille documentaire a été instaurée à partir de mai 2011.

2.3 REVUE DE LA DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE

La revue de la documentation scientifique a été effectuée relativement aux différentes dimensions à évaluer, que cela soit du point de vue de la valeur thérapeutique ou de la valeur économique selon certains critères d'inclusion et d'exclusion.

Les critères d'inclusion étaient principalement :

- types d'études : les essais cliniques randomisés (ECR), les revues systématiques et les études d'évaluation économique;
- sujets : patients atteints de DMLA exsudative recevant comme traitement le ranibizumab ou le bevacizumab en monothérapie;
- résultats : les mesures d'AV, d'épaisseur centrale de la rétine, des effets indésirables oculaires et systémiques et les coûts du traitement.

Les critères d'exclusion concernaient les études faisant référence à tous les autres types de traitements, y compris des traitements utilisant les deux molécules en combinaison avec d'autres interventions et des ECR ne comparant pas de façon directe le ranibizumab et le bevacizumab entre eux.

L'évaluation de la qualité des ECR a été effectuée en utilisant la grille d'évaluation de Jadad [1996].

3 VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La recherche de documentation scientifique effectuée jusqu'en mai 2011 a permis de repérer deux ECR publiés (tableau 3) et six ECR en cours (annexe B) comparant directement le ranibizumab et le bevacizumab pour le traitement de la DMLA. Ces ECR permettent d'illustrer les résultats comparatifs pour ce qui a trait à l'efficacité de ces deux traitements. Outre ces ECR, trois études pertinentes sur l'innocuité de ces deux molécules ont été repérées [Schmucker *et al.*, 2011; Tolentino, 2011; Curtis *et al.*, 2010].

L'ECR le plus récemment publié est l'étude CATT (*Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials*) [Martin *et al.*, 2011]. Cette étude, pour laquelle le suivi des sujets a été effectué pendant un an, compare l'efficacité et l'innocuité du traitement de la DMLA avec injections intravitréennes de ranibizumab ou de bevacizumab administrées mensuellement (horaire fixe) ou au besoin (horaire variable). Il s'agit d'une étude de non-infériorité à quatre groupes thérapeutiques, effectuée dans 59 centres aux États-Unis et portant sur 1208 sujets atteints de DMLA.

Le second ECR publié provient d'une petite étude réalisée aux États-Unis sur 22 sujets atteints de la DMLA [Subramanian *et al.*, 2010]. Il compare le ranibizumab et le bevacizumab administrés mensuellement par voie intravitréenne.

Tableau 3 : Description des ECR publiés

Auteurs et lieux	Financement	Population	Intervention (posologie)	Comparateur (posologie)	Suivi	Indicateurs de résultats
The CATT Research Group [Martin <i>et al.</i> , 2011] États-Unis	National Eye Institute / NIH	Sujets avec DMLA n = 1208	Injection intravitréenne - Bevacizumab : n = 265 0,05 ml, horaire fixe, mensuel - Bevacizumab : n = 271 0,05 ml, horaire variable, administration au besoin après évaluation mensuelle - Ranibizumab : n = 285 0,05 ml, horaire variable, administration au besoin après évaluation mensuelle	Injection intravitréenne - Ranibizumab : n = 284 0,05 ml, horaire fixe, mensuel	12 mois	- AV* - Épaisseur de la rétine au niveau de la macula - EI
Subramanian <i>et al.</i> , 2010 États-Unis	Veterans Affairs Boston Healthcare System (pas de conflit d'intérêts déclaré)	Sujets avec DMLA n=22 yeux de 22 sujets	Injection intravitréenne Bevacizumab : n = 15 0,05 ml, mensuel, 3 injections de base	Injection intravitréenne Ranibizumab : n = 7 0,05 ml, mensuel, 3 injections de base	12 mois	- AV* - Épaisseur de la rétine au niveau de la macula - EI

Abréviations : AV : acuité visuelle; EI : effets indésirables ; ml : millilitre; n : nombre de sujets; NIH : National Institutes of Health.

*AV (acuité visuelle) : signification clinique si gain de 15 lettres (3 lignes) ou plus en 12 mois.

3.1 EFFICACITÉ DU RANIBIZUMAB COMPARÉE À CELLE DU BEVACIZUMAB

Les principaux résultats montrent qu'un pourcentage appréciable des sujets étudiés présentent une amélioration de l'AV et une diminution significative de l'épaisseur centrale de la rétine, qu'ils soient traités avec l'un ou l'autre des médicaments. En effet, il n'y a pas de différence statistiquement significative en matière d'efficacité entre le ranibizumab et le bevacizumab (tableaux 4 et 5).

Les résultats de l'étude CATT montrent que, après un an de suivi, le bevacizumab et le ranibizumab ont des effets similaires sur l'AV lorsque ces deux médicaments sont administrés selon le même horaire, soit une fois par mois ou au besoin [Martin *et al.*, 2011]. Par ailleurs, le ranibizumab administré au besoin avec évaluation mensuelle a des effets sur la vision similaires à ceux du ranibizumab administré mensuellement.

L'étude de Subramanian et ses collègues va dans le même sens et ne note aucune différence statistiquement significative entre le ranibizumab et le bevacizumab après un an de suivi des sujets traités pour la DMLA néovasculaire [Subramanian *et al.*, 2010]. Cependant, le nombre réduit de sujets qui ont participé à cette étude constitue un élément important à considérer dans l'interprétation des résultats.

Les deux études ont reçu une cote de 5/5 sur l'échelle de Jadad.

Tableau 4 : Principaux résultats d'efficacité issus de l'étude CATT

Population	DMLA avec néovascularisation (NVC) à prédominance classique				
Interventions	Bevacizumab (n=265) mensuel, 0,05 ml	Ranibizumab (n=284) mensuel, 0,05 ml	Bevacizumab (n=271) au besoin, 0,05 ml	Ranibizumab (n=285) au besoin, 0,05 ml	p
Mesures d'efficacité					
Nombre moyen d'injections en 12 mois (moyenne ± écart type)	11,9 ± 1,2	11,7 ± 1,5	7,7 ± 3,5	6,9 ± 3,0	<0,001
Proportion de sujets avec gain de ≥ 15 lettres d'AV à 12 mois	31,3 %	34,2 %	28 %	24,9 %	n. m.
Variation moyenne de l'AV (lettres) à 12 mois	↑ 8 ± 15,8	↑ 8,5 ± 14,1	↑ 5,9 ± 15,7	↑ 6,8 ± 13,1	0,16
Variation de l'épaisseur totale de la rétine à la fovéa (µm)	↓ 164 ± 181	↓ 196 ± 176	↓ 152 ± 178	↓ 168 ± 186	0,03

Abréviations : AV : acuité visuelle; µm : micromètres; n. m. : non mentionné

Source : The CATT Research Group, 2011, États-Unis [Martin *et al.*, 2011].

Tableau 5 : Principaux résultats d'efficacité issus de l'étude de Subramanian et collègues

Population	DMLA avec néovascularisation (NVC) à prédominance classique		
Interventions initiales	Bevacizumab (n=15) 0,05 ml, mensuel, 3 injections	Ranibizumab (n=7) 0,05 ml, mensuel, 3 injections	p
Mesures d'efficacité			
Nombre moyen d'injections en 12 mois	8	4	0,0009
Proportion de sujets avec gain ≥ 15 lettres d'AV à 12 mois	33 %	14 %	n. m.
Variation moyenne du score d'AV (lettres) à 12 mois	↑ 7,6	↑ 6,3	0,74
Variation de l'épaisseur de la rétine	↓ 50 µm	↓ 91 µm	0,29

Abréviations : AV : acuité visuelle; n. m. : non mentionné

Source : Subramanian *et al.*, 2010, États-Unis.

3.2 INNOCUITÉ DU RANIBIZUMAB COMPARÉE À CELLE DU BEVACIZUMAB

Les résultats sur l'innocuité se basent à la fois sur les deux ECR publiés et sur trois revues de la littérature récentes et pertinentes. En règle générale, le profil d'innocuité du ranibizumab et celui du bevacizumab ne semblent pas être significativement différents.

3.2.1 Effets oculaires indésirables

L'ECR publié par Subramanian et ses collègues [2010] et portant sur 22 sujets note que, malgré une élévation de la pression intraoculaire contrôlable, il n'y a aucune différence statistiquement significative en matière de profil d'innocuité entre le ranibizumab et le bevacizumab. Il en est de même pour l'étude CATT basée sur 1 208 sujets, qui révèle une inflammation oculaire dans 0,7 % des cas pour le ranibizumab et dans 1,4 % des cas pour le bevacizumab ($p = 0,45$). L'uvéïte, le détachement ou déchirure rétinienne et l'hémorragie vitréenne ont été observés chez un peu moins de 1 % des sujets aussi bien avec le ranibizumab qu'avec le bevacizumab [Martin *et al.*, 2011]. Toutefois, la rareté de ces effets et le fait que les études n'ont pas été planifiées en fonction de ces indicateurs rendent difficile la comparaison.

Deux revues exhaustives de la littérature permettent de noter, à divers pourcentages, chez les sujets atteints de DMLA traités avec le ranibizumab et le bevacizumab, une inflammation oculaire, une uvéïte, une déchirure rétinienne, une hémorragie rétinienne et quelques cas d'ischémie (tableau 6).

Tableau 6 : Principaux effets oculaires indésirables issus de l'étude de revues exhaustives de la littérature

	Ranibizumab (en %)	Bevacizumab (en %)
Inflammation oculaire	2,1 à 2,9 (voire 12,4*)	0,3 à 1,3 (voire 14,3**)
Uvéite	1,4	0,09 à 0,4
Déchirure ou détachement rétinien	5,4	0,8 à 5,2 (voire 16)
Hémorragie rétinienne	10,4	9,8
Ischémie	quelques cas	quelques cas
Élévation de pression intraoculaire post-injection	-	quelques cas

* Ce pourcentage de cas d'inflammation oculaire est expliqué par l'emploi d'une formule de ranibizumab différente de celle du produit commercial disponible.

** Ce pourcentage de cas d'inflammation oculaire est observé dans une petite étude dans laquelle 5 des 35 patients ont reçu des injections du bevacizumab provenant du même lot.

Sources : Schmucker *et al.*, 2011; Tolentino, 2011.

3.2.2 Effets systémiques indésirables

Tandis que Subramanian et ses collègues [2010] ne notent aucun effet systémique indésirable chez les 22 sujets observés, l'étude CATT [Martin *et al.*, 2011] portant sur 1 208 sujets note, aussi bien chez ceux recevant du ranibizumab que chez ceux recevant du bevacizumab, un certain pourcentage de sujets ayant subi un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde, des événements thromboemboliques, des effets indésirables sérieux ou qui sont décédés (tableau 7). Toutefois, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les résultats des deux groupes de traitements.

En considérant à la fois les deux revues exhaustives de littérature précédemment mentionnées et une étude de cohorte rétrospective de 146 942 bénéficiaires de Medicare âgés de 65 ans ou plus, publiée par Curtis et ses collaborateurs [2010], les mêmes effets systémiques que ceux précédemment mentionnés sont relevés tant dans le traitement par le ranibizumab que dans celui avec le bevacizumab. On a aussi observé chez un pourcentage de sujets la présence d'anticorps dans la circulation pour le ranibizumab et une variation de la tension artérielle pour le bevacizumab.

Tableau 7 : Principaux effets systémiques indésirables issus de l'étude de CATT et des revues exhaustives de la documentation scientifique

	ECR*			Autres études**	
	Ranibizumab (en %)	Bevacizumab (en %)	p	Ranibizumab (en %)	Bevacizumab (en %)
Variation de la tension artérielle (mm Hg)	0	0,7	0,24	-	0,21 à 0,59
Hémorragie non oculaire	-	-	-	5,8 à 9,0	5,6
Accident vasculaire cérébral (AVC)	0,3 à 1	0,7	1,00	1,8 à 2,2	0,07 à 2,2
Infarctus du myocarde	0,7 à 1	0,3 à 0,7	0,73	1,1	0,4 à 1,3
Évènements thromboemboliques veineux	0 à 0,7	0,3 à 1,4	0,28	2,1 à 4,3	0,01
Effets indésirables graves	19,0	24,1	0,04	-	-
Anticorps dans la circulation	-	-	-	4,4 à 8,2	-
Décès	1,3 à 1,7	1,4 à 3,7	0,22	4,1	0,04 à 4,7

Sources : * The CATT Research Group, 2011, États-Unis [Martin *et al.*, 2011];

** Schmucker *et al.*, 2011; Tolentino, 2011; Curtis *et al.*, 2010.

4 ASPECTS ÉCONOMIQUES

Coût des médicaments

Le tableau 8 illustre la comparaison, sous l'angle du coût, du ranibizumab et du bevacizumab. Ces coûts correspondent approximativement aux prix des médicaments achetés par des établissements de santé. Ils n'incluent pas les coûts de préparation. Notons que le coût annuel peut varier selon le nombre d'injections requis, notamment si elles se font au besoin.

Tableau 8 : Comparaison de coût entre le ranibizumab et le bevacizumab

	Ranibizumab (Lucentis^{MC})	Bevacizumab (Avastin^{MC})
Posologie	0,5 mg une fois par mois ou selon la réponse	1,25 mg à 2,5 mg une fois par mois
Coût unitaire*	1 575 \$ CA**	50 \$ CA***
Coût annuel pour traiter un œil (12 injections)	18 900 \$ CA	600 \$ CA

* Coût par dose par œil

** Coût établi selon le prix de la Liste de médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) de juin 2011. Ce coût n'inclut pas les services professionnels du pharmacien.

*** Considérant que le coût d'une fiole de 100 mg est estimé à 500 \$ et qu'il est raisonnable de comptabiliser 10 doses par fiole.

À titre comparatif, deux études économiques réalisées en Angleterre ont utilisé les coûts unitaires (par dose injectée) suivants :

- ranibizumab à 1025 £ (1925 \$ CA⁴) et bevacizumab entre 17 et 50 \$ US (entre 20,59 et 60,55 \$ CA) [Raftery *et al.*, 2007];
- ranibizumab à 761,20 £ (1419 \$ CA) et bevacizumab à 24,27 £ (45,24 \$ CA) [Horsley, 2009].

Impact budgétaire

L'estimation de l'impact budgétaire est un exercice qui dépend de nombreux facteurs, notamment les prix unitaires établis après entente avec le fabricant, le nombre de doses requises par année, la répartition des différentes thérapies possibles de la DMLA et l'admissibilité des patients à l'une ou l'autre thérapie, les coûts de préparation et d'administration des injections, incluant les ressources humaines et matérielles nécessaires, les coûts de suivi et de traitement des complications et les coûts organisationnels liés au changement éventuel des sites de traitement (clinique externe hospitalière ou cabinet privé). Pour le moment, les données ne sont pas disponibles pour estimer un tel impact budgétaire, mais l'écart dans les seuls coûts unitaires par dose montre que cet impact pourrait être de l'ordre de 30 fois moins élevé si le bevacizumab se substituait totalement au ranibizumab et si les autres types de coûts différaient peu.

Analyse coût/utilité

Comme information supplémentaire, mentionnons que Raftery et collègues au Royaume-Uni ont réalisé une étude coût/utilité selon la perspective du NHS (National Health Service) en prenant comme coût par dose les valeurs de 1025 et 26 £ (1950 et 50 \$ US) respectivement pour le ranibizumab et le

4. La conversion de la livre sterling (£) en dollars canadiens (\$ CA) est faite selon la parité du pouvoir d'achat (PPA) établie par l'OCDE, soit 1 £ = 1,87785 \$ CA (PPA 2007); en 2009, 1 £ = 1,864161 \$ CA (PPA 2009); la conversion des dollars américains en dollars canadiens en 2007 est 1 \$ US = 1,211036 \$ CA (PPA 2007). Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), 4. PPA et taux de change [site Web], disponible à : http://stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=SNA_TABLE4.

bevacizumab, en tenant compte des coûts de suivi et de traitement des complications ainsi que des coûts des soins et services du NHS et des services sociaux personnels pour la cécité partielle [Raftery *et al.*, 2007]. Les résultats indiquent que l'efficacité relative du bevacizumab contre le ranibizumab devrait être faible pour que ce dernier présente un niveau acceptable de coût/utilité. Le ratio coût/utilité était estimé à 31 092 £ (58 386 \$ CA) par AVAQ⁵ pour une efficacité relative de 0,4. Par contre, ce ratio serait supérieur à 100 000 £ (187 785 \$ CA) par AVAQ en présence d'une efficacité relative de 0,8.

5. AVAQ : année de vie ajustée en fonction de la qualité (*quality-adjusted life-year* ou *QALY*).

5 POSITIONNEMENT D'ORGANISMES OFFICIELS CONCERNANT L'UTILISATION DU RANIBIZUMAB ET DU BEVACIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DE LA DMLA

Le ranibizumab est aussi homologué par la Food and Drugs Administration (FDA) et l'European Medicines Agency (EMA) pour le traitement de la DMLA. Son utilisation dans cette indication est recommandée dans la plupart des pays du monde, y compris le Canada.

Le bevacizumab, approuvé pour le traitement du cancer colorectal et de certains autres cancers, ne l'est ni par la FDA ni par l'EMA pour le traitement de la DMLA. Il reste cependant très largement utilisé en dérogation des directives de l'étiquette (*off label*) pour cette maladie. Cette utilisation force donc les gouvernements ou des parties prenantes à prendre des positions divergentes.

5.1 EUROPE ET OCÉANIE

En Europe, les autorités gouvernementales d'au moins un pays, soit l'Italie, ont décidé que le coût du bevacizumab serait remboursé par le Service national de santé⁶. En Allemagne, l'Organisation nationale des chirurgiens ophtalmologistes allemands (BDOC) a contracté des ententes avec plusieurs compagnies d'assurance privées pour permettre à des patients d'avoir accès au remboursement du bevacizumab⁷. Dans d'autres pays, les instances locales (comité thérapeutique et pharmaciens de chaque hôpital) sont garantes de la décision portant sur l'utilisation du bevacizumab pour le traitement de la DMLA [Moreno et Paloma, 2008]. Il en est ainsi, par exemple, en Nouvelle-Zélande où la Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) a évalué le bevacizumab, un médicament que les District Health Boards financent à même leur budget; toutefois, l'Agence a précisé qu'il s'agit d'une indication et d'un mode d'administration non approuvés et que toute utilisation doit respecter la loi (*Medicines Act 1981*)⁸.

En 2009, le Collège royal des ophtalmologistes (Royal College of Ophthalmologists ou RCO) au Royaume-Uni ne recommandait pas l'utilisation systématique du bevacizumab pour traiter la DMLA, compte tenu de l'existence de médicaments déjà homologués et de preuves insuffisantes sur la posologie optimale ainsi que sur l'efficacité et l'innocuité du bevacizumab à moyen et à long terme⁹. Son utilisation ne devrait se faire que dans le cadre de recherches ou d'audits menés de façon rigoureuse avec collecte systématique de données prospectives; de plus, le consentement éclairé du patient doit être obtenu. À la suite de la publication de l'étude CATT, le RCO maintenait ses recommandations, mais il restait toujours préoccupé par la question de l'innocuité¹⁰. Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), dans le suivi de son rapport récent sur la faisabilité d'évaluer l'utilisation du bevacizumab pour traiter des maladies de l'œil, concluait, après consultation des parties prenantes, à l'intérêt de réaliser une telle évaluation, en insistant particulièrement sur les aspects de sécurité et de qualité et sur la participation d'un organisme réglementaire (comme la

6. Pavlou F. Avastin to be reimbursed by the Italian authorities [site Web]. *Ophthalmology Times Europe*; 1^{er} juillet 2007. Disponible à : <http://www.oteurope.com/ophthalmologytimeseurope/content/printContentPopup.jsp?id=476054> (consulté le 4 juillet 2011).

7. Scharrer A. German organization advocates for ophthalmic surgeons' interests. *Retina Today*; May/June 2010. Disponible à : http://bmcetoday.net/retinatoday/pdfs/0510RT_rs_global.pdf (consulté le 4 juillet 2011).

8. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). Section H for Hospital Pharmaceuticals. Effective 1 March 2010. New Zealand Pharmaceutical Schedule. Disponible à : <http://www.pharmac.govt.nz/2010/03/02/SectionH.pdf> (consulté le 4 juillet 2011).

9. Royal College of Ophthalmologists. *The intravitreal use of bevacizumab (Avastin) in age related macular degeneration*. 24 février 2009. Disponible à : http://www.rcophth.ac.uk/core/core_picker/download.asp?id=175&filetitle=The+Intravitreal+Use+of+Bevacizumab+%28Avastin%29+in+Age+related+Macular+Degeneration+2009 (consulté le 4 juillet 2011).

10. Royal College of Ophthalmologists. *College statement on the CATT study*. Disponible à : http://www.rcophth.ac.uk/core/core_picker/download.asp?id=907 (consulté le 4 juillet 2011).

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency¹¹). La décision de réaliser cette évaluation repose entre les mains du Department of Health (Angleterre) et, à ce jour, elle n'a pas encore été prise.

5.2 AMÉRIQUE DU NORD

Aux États-Unis, l'Académie américaine d'ophtalmologie ou American Academy of Ophthalmology (AAO) recommande fortement l'utilisation du ranibizumab et du bevacizumab pour le traitement de la DMLA exsudative (néovascularisation choroïdienne sous-fovéale), bien que la force de la preuve soit faible pour le bevacizumab (études descriptives ou opinion d'experts) [AAO, 2008]. De plus, il est recommandé que l'ophtalmologiste traitant s'assure du consentement éclairé du patient quant à l'utilisation *off label* du bevacizumab. De fait, ce médicament est largement utilisé à cet effet dans ce pays. Selon les données de réclamations de plus de 400 000 bénéficiaires du régime public Medicare, 27,3 % étaient traités avec le ranibizumab contre 55,3 % avec le bevacizumab¹² [Gever, 2010]. Selon une autre étude effectuée sur 222 886 bénéficiaires, 35,6 % étaient traités avec le ranibizumab contre 64,4 % avec le bevacizumab [Brechtner *et al.*, 2011]. Le bevacizumab est remboursé par certains assureurs privés comme AETNA¹³, CIGNA¹⁴ et Regence Plans¹⁵ (liés à Blue Cross Blue Shield) pour cette affection et aussi dans certaines circonstances, y compris la non-réponse à la thérapie photodynamique à la vertéporfine (TPD-V).

Au Canada, la Société canadienne d'ophtalmologie ne s'est pas prononcée sur l'utilisation du bevacizumab pour traiter la DMLA. Ce médicament est cependant remboursé dans trois provinces canadiennes, soit la Colombie-Britannique, la Nouvelle-Écosse et le Manitoba. En Colombie-Britannique, les coûts des trois options de traitement, soit les injections intravitréennes de bevacizumab et de ranibizumab ainsi que la thérapie photodynamique à la vertéporfine, sont couverts dans le cadre du programme de la DMLA exsudative mis en place en juin 2009¹⁶. Le programme inclut un volet complet d'assurance qualité pour suivre l'innocuité et l'efficacité des traitements. En Nouvelle-Écosse, à la suite d'une annonce faite le 20 octobre 2010, les programmes Pharmacare couvrent les frais du ranibizumab et du bevacizumab comme médicaments d'exception dans le traitement de la DMLA exsudative, mais en précisant que les patients doivent recevoir le traitement dans des cliniques externes hospitalières désignées de soins de l'œil; aucun accès à ces thérapies n'est donc possible par l'intermédiaire des soins communautaires¹⁷. Enfin, au Manitoba, en juin 2010, Santé Manitoba a décidé de payer les coûts du ranibizumab, le bevacizumab étant déjà couvert, au Centre d'excellence en santé oculaire de l'Office régional de la santé de Winnipeg au Centre de santé Misericordia¹⁸. Le Centre Misericordia a préparé un dépliant d'information pour le patient qui reçoit des injections de bevacizumab, ainsi qu'un formulaire de consentement¹⁹.

11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *NICE's report on the feasibility of appraising the use of bevacizumab (Avastin) to treat eye conditions*. 6 décembre 2010. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/BevacizumabAvastinToTreatEyeConditions.jsp> (consulté le 6 juillet 2011).

12. Gever J. AAO: Bevacizumab tops anti-VEGF choice in AMD [article sur la présentation de Lesley Curtis à l'AAO Annual Meeting à Chicago en octobre 2010, Use of anti-VEGF treatments for neovascular AMD: An analysis of 414,535 Medicare beneficiaries]. *MedPage Today*; 19 octobre 2010. Disponible à : <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/AAO/22836> (consulté le 14 mai 2011).

13. Information disponible à : http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0685.html (consulté le 5 juillet 2011).

14. Information disponible à : http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/pharmacy/ph_5025_coveragepositioncriteria_bevacizumab_avastin.pdf (consulté le 5 juillet 2011)

15. Information disponible à : <http://blue.regence.com/trgmedpol/drugs/dru215.pdf> (consulté le 4 juillet 2011).

16. Selon l'information disponible sur le site Web du ministère de la Santé de la Colombie-Britannique à : http://www.gov.bc.ca/fortherecord/wetamd/wt_healthcare.html (consulté le 5 juillet 2011).

17. Selon l'information du *Pharmacists' Bulletin* (décembre 2010) publié par le programme Pharmacare, Nova Scotia Department of Community Services. Disponible à : http://www.gov.ns.ca/health/pharmacare/info_pro/pharmacists_bulletins/pharma_bulletins/pharmacists%20bulletin%2010-14.pdf (consulté le 5 juillet 2011).

18. Selon l'information publiée dans un article de décembre 2010 du magazine *Le Courant* de la Région sanitaire de Winnipeg. Disponible à : <http://www.wrha.mb.ca/wave/2010/12/light-tunnel-f.php> (consulté le 5 juillet 2011).

19. Information disponible sur le site Web du Centre de santé Misericordia : <http://www.misericordia.mb.ca/Programs/ecDegeneration.html> (consulté le 5 juillet 2011).

6 DISCUSSION

La DMLA est une maladie grave qui peut entraîner la cécité. La forme exsudative est moins fréquente, mais elle est responsable de 90 % des cas de cécité attribuables à la DMLA. Les anti-VEGF les plus couramment utilisés en monothérapie dans le traitement de cette forme de la maladie sont le ranibizumab et le bevacizumab en injection intravitréenne. Alors que les essais cliniques ont établi l'efficacité du ranibizumab dans le traitement de la DMLA et que ce dernier est homologué pour cette indication, l'utilisation *off label* du bevacizumab se fait au Canada, aux États-Unis et dans plusieurs autres pays à travers le monde.

Le présent document d'information visait à présenter les données probantes comparant directement les deux médicaments. Outre deux revues exhaustives de littérature et une étude rétrospective sur leur innocuité, deux ECR permettant la comparaison directe des deux traitements de la DMLA ont été répertoriés.

Dans leur ensemble, les ECR démontrent une amélioration de l'AV similaire avec les deux traitements après un an de suivi. L'étude CATT, qui est une étude de non-infériorité, montre aussi que le bevacizumab n'est pas moins efficace que le ranibizumab. Quant à l'épaisseur centrale de la rétine, la diminution est significative autant pour le ranibizumab que pour le bevacizumab, quoiqu'elle soit moins marquée pour ce dernier.

Les données des ECR montrent une innocuité acceptable et similaire entre les deux traitements, avec une absence de différence statistiquement significative dans les effets oculaires indésirables. Pour ce qui est des effets systémiques graves indésirables, dans l'essai CATT, la différence était significative (24,1 % pour le bevacizumab vs 19,0 % pour le ranibizumab; $p = 0,04$). Toutefois, la puissance statistique de cet essai n'a pas permis de détecter de différence significative dans le taux de décès et d'événements thrombotiques artériels ou veineux souvent rapportés dans les cas de l'utilisation intraveineuse du bevacizumab pour le traitement du cancer. Les auteurs du CATT attribuent cette différence au fait que les patients traités avec le bevacizumab étaient plus âgés (âge médian > 80 ans) et qu'ils présentaient forcément plus de facteurs de comorbidité que ceux du groupe recevant le ranibizumab. En effet, ces effets systémiques indésirables étaient beaucoup plus présents dans le groupe qui recevait le bevacizumab au besoin, et ils ne sont donc pas nécessairement associés à la dose du bevacizumab. Notons que, dans l'ensemble, 80,5 % des effets indésirables individuels ont nécessité une hospitalisation. Par ailleurs, la plupart des effets indésirables relevés dans l'étude CATT ne sont pas couramment rapportés en cas d'utilisation du bevacizumab en oncologie, alors que les patients reçoivent des doses 500 fois plus élevées. Les résultats après deux ans de suivi apporteront beaucoup plus de précision et de clarté.

D'autres études sont en cours ou ont été publiées sous forme de résumé, comme c'est le cas d'une étude rétrospective commanditée par Roche et Genentech, menée à l'Université Johns Hopkins (Johns Hopkins Medicare Claims Study, Baltimore, Maryland, États-Unis) sur les données médico-administratives relatives à 77 886 demandes de prestations d'assurance maladie présentées entre 2005 et 2009 [Gower *et al.*, 2011]. On y mentionne que les patients atteints de DMLA traités par bevacizumab auraient un risque de décès 11 % plus élevé et un risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique 57 % plus élevé que les patients recevant du ranibizumab. Il faut souligner que ces risques sont très faibles selon les données recensées, variant entre 1,3 et 4,1 % pour les décès et entre 0,3 et 2,2 % pour l'AVC. L'auteur mentionne que des ajustements ont été faits en fonction des maladies concomitantes mais que l'information est incomplète sur quelques facteurs confondants comme le tabagisme ou le niveau de la tension artérielle et des lipides, qui sont associés aux décès et

aux AVC. L'information disponible dans le résumé est insuffisante pour se prononcer sur la validité et la qualité de l'étude.

Par ailleurs, plusieurs compagnies pharmaceutiques s'affairent à développer de nouveaux médicaments antiangiogéniques pour traiter la DMLA, comme le VEGF Trap-Eye (Regeneron Pharmaceuticals Inc.) et des *small interfering RNA (siRNA) therapies* (Opko Health et Allergan) [Querques *et al.*, 2011]. L'affibercept (VEGF Trap-Eye ou EYLEA^{MC}) a été soumis pour approbation à la FDA et il a été examiné au cours d'une rencontre du comité concerné le 17 juin 2011; le comité a recommandé l'approbation du médicament, et la date cible pour la décision finale de l'organisme américain était le 20 août 2011²⁰.

Le coût d'une dose de ranibizumab est de 1 575 \$ CA tel qu'il est inscrit à la Liste des médicaments de la RAMQ de juin 2011. Le coût estimé d'une dose de bevacizumab est de 50 \$ CA en considérant un usage multiple pour une fiole. Le coût annuel du traitement d'un œil serait de 18 900 \$ CA pour le ranibizumab et de 600 \$ CA pour le bevacizumab, soit environ 30 fois moins si on considère le régime de dose mensuelle. Cet écart laisse entrevoir un enjeu économique entourant le choix de l'un ou l'autre traitement. Toutefois, ces coûts ne tiennent pas compte de ceux associés au conditionnement du médicament, y compris la préparation, la conservation et la distribution des doses, ni des coûts additionnels associés aux effets indésirables potentiels. Une étude pharmacoéconomique complète, tenant compte à la fois des données probantes récemment publiées et des éléments contextuels, devrait être envisagée.

La différence de coût entre les deux médicaments dont l'efficacité est similaire interpelle donc les fournisseurs et les tiers payeurs publics et privés de services de santé dans le monde. Elle met en lumière, voire remet en question, les politiques sur l'utilisation des médicaments *off label*, et elle soulève, dès lors, des enjeux éthiques et légaux importants.

Le ranibizumab est homologué et remboursé par la plupart des régimes d'assurance maladie de différents pays. Il n'en est pas ainsi pour le bevacizumab qui était déjà largement utilisé *off label* dans le traitement de la DMLA avant l'homologation du ranibizumab. Le fabricant n'a pas demandé une homologation pour cette indication, forçant ainsi les États à adopter des positionnements variables. Plusieurs ont donc continué d'utiliser le bevacizumab en raison de son efficacité clinique et de son coût inférieur. Or, selon le guide de bonnes pratiques dans la prescription de médicaments en vigueur au Royaume-Uni, l'utilisation d'un médicament *off label* ne peut se justifier que « si ce médicament sert **mieux** les besoins du patient que le médicament alternatif approprié déjà homologué pour l'indication et qu'il existe des données probantes démontrant son efficacité et son innocuité ». En cas de prescription dans ce contexte, le médecin doit prendre la responsabilité de cette décision et de la supervision des soins fournis à son patient, du suivi et de tout traitement pouvant en découler, ou faire les arrangements nécessaires pour qu'un autre médecin prenne la relève²¹. Sur le plan légal, il a été proposé que les ophtalmologistes soient couverts par leur établissement hôte du National Health Service (NHS trust) par l'entremise de la NHS Litigation Authority²².

Au Québec, en vertu de l'article 116 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux (LSSSS), « un établissement ne peut fournir que des médicaments qui apparaissent sur la liste dressée à cette fin par le ministre ». Toutefois, pour des motifs de nécessité médicale particulière ou en cas d'urgence²³, il

20. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Regeneron announces EYLEA™ (afibercept ophthalmic solution) receives unanimous recommendation for approval for treatment of wet AMD from FDA [site Web]. *Medical News Today*; 18 juin 2011. Disponible à : <http://www.medicalnewstoday.com/printerfriendlynews.php?newsid=228937> (consulté le 5 juillet 2011).

21. General Medical Council. Good practice in prescribing medicines – guidance for doctors [site Web]. 2008. Disponible à : http://www.gmc-uk.org/guidance/ethical_guidance/prescriptions_faqs.asp#9 (consulté le 4 juillet 2011).

22. James Raftery: Avastin, Lucentis and NICE [site Web]. 28 juin 2011. Disponible à : <http://blogs.bmj.com/bmj/2011/06/28/james-raftery-avastin-lucentis-and-nice/> (consulté le 4 juillet 2011).

23. Loi sur les services de santé et les services sociaux (LSSSS). L.R.Q., c. S-4.2, art. 116. Disponible à : http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S_4_2/S4_2.html (consulté le 5 juillet 2011).

peut recourir à des médicaments hors formulaire et qui ne détiennent pas d'avis de conformité de Santé Canada, pour autant que ces usages soient documentés par écrit au sein de l'établissement [Bussièrès *et al.*, 2005]. Outre ce cadre légal qui détermine les modalités de gestion du médicament, il importe de distinguer les différentes situations d'exception quant au statut des médicaments. En effet, avec le bevacizumab, on parle ici d'utilisation *off label* à grande échelle pour une indication à propos de laquelle le manufacturier n'entend pas demander un avis de conformité, au détriment d'un traitement tout aussi efficace et déjà homologué pour cette indication. En d'autres termes, il existe un autre choix thérapeutique à offrir aux patients. De plus, même si le profil d'innocuité apparaît semblable pour les deux traitements, il reste à confirmer. Devant cet état de fait il semble important de statuer sur les responsabilités légales des parties prenantes en cas de litiges ou de recours.

Au-delà des enjeux légaux, l'utilisation du bevacizumab pour le traitement de la DMLA dans le contexte québécois soulève d'autres enjeux d'ordre pratique (préparation et conditionnement) ou d'ordre organisationnel. En effet, le bevacizumab est disponible sous forme de solution de 25 mg/ml en format de 4 ml ou de 16 ml, sans aucun agent de conservation antimicrobien. Comme précisé dans la monographie préparée par le fabricant, « d'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. Si ce n'est pas le cas, la responsabilité des délais et des conditions d'entreposage en cours d'utilisation incombe à l'utilisateur, et ceux-ci ne devraient normalement pas dépasser 24 heures, à une température de 2 à 8 degrés Celsius²⁴ ». Ces données sont cependant valides pour les redilutions dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, ce qui n'est pas le cas pour le traitement de la DMLA.

L'utilisation en injection intravitréenne du bevacizumab suppose un conditionnement propice et adapté, notamment par l'utilisation de seringues de petit volume. Cela sous-entend donc des conditions de stérilité pour éviter les risques de contamination et de dégradation, particulièrement si l'objectif ciblé est de prélever 10 doses à partir d'une fiole à usage unique. On rapporte une sensibilité du produit à la lumière et à la congélation. De plus, on constate la formation d'agrégats partiellement réversibles lorsque la solution est soumise à l'agitation²⁵. La préparation des seringues, qui doivent être protégées de la lumière, doit donc être faite sous hotte stérile [PGTM, 2007]. Selon une étude sur la stabilité du bevacizumab, la conservation de ces seringues ne doit pas dépasser 3 mois [Bakri *et al.*, 2006]. En pratique, les seringues devraient être préparées de façon extemporanée, et tous les restes de fioles devraient être jetés. L'administration devrait s'effectuer dans l'heure suivant la préparation, selon les normes de bonne pratique en pharmacie²⁶. Ce sont là des éléments qui représentent un des enjeux majeurs dont il faudrait tenir compte pour assurer la qualité du traitement et la sécurité des patients.

Pour ce qui est de l'organisation des services, le bevacizumab est utilisé en établissements de santé pour cette indication conformément à l'article 116 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux (L.R.Q., chapitre S-4.2) sur l'utilisation des médicaments sans avis de conformité. Les conditions de son utilisation sont optimisées du fait de la prise en charge de sa préparation et de son conditionnement par les pharmacies des hôpitaux. Si l'utilisation du bevacizumab pour cette indication devait se répandre dans des cliniques privées, en dehors des centres hospitaliers, il faudra prévoir une réorganisation des services afin de préserver la qualité, la sécurité et la gratuité des soins aux patients, tout en respectant le cadre légal d'utilisation d'un médicament non homologué et en s'assurant que le patient a reçu toute l'information nécessaire pour exercer un consentement éclairé.

24. Information disponible à : <http://www.rochecanada.com/fmfiles/re7246001/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Avastin/avastinAug30HPF.pdf> (consulté le 5 juillet 2011).

25. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). *Utilisation hors AMM d'Avastin® – Point d'information*. Disponible à : [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Utilisation-hors-AMM-d-Avastin-R-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Utilisation-hors-AMM-d-Avastin-R-Point-d-information/(language)/fre-FR) (consulté le 6 juillet 2011).

26. Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique. 2010. Disponible à : http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/2982_standards-pratique_opq_web.pdf (consulté le 5 juillet 2011).

7 CONCLUSION

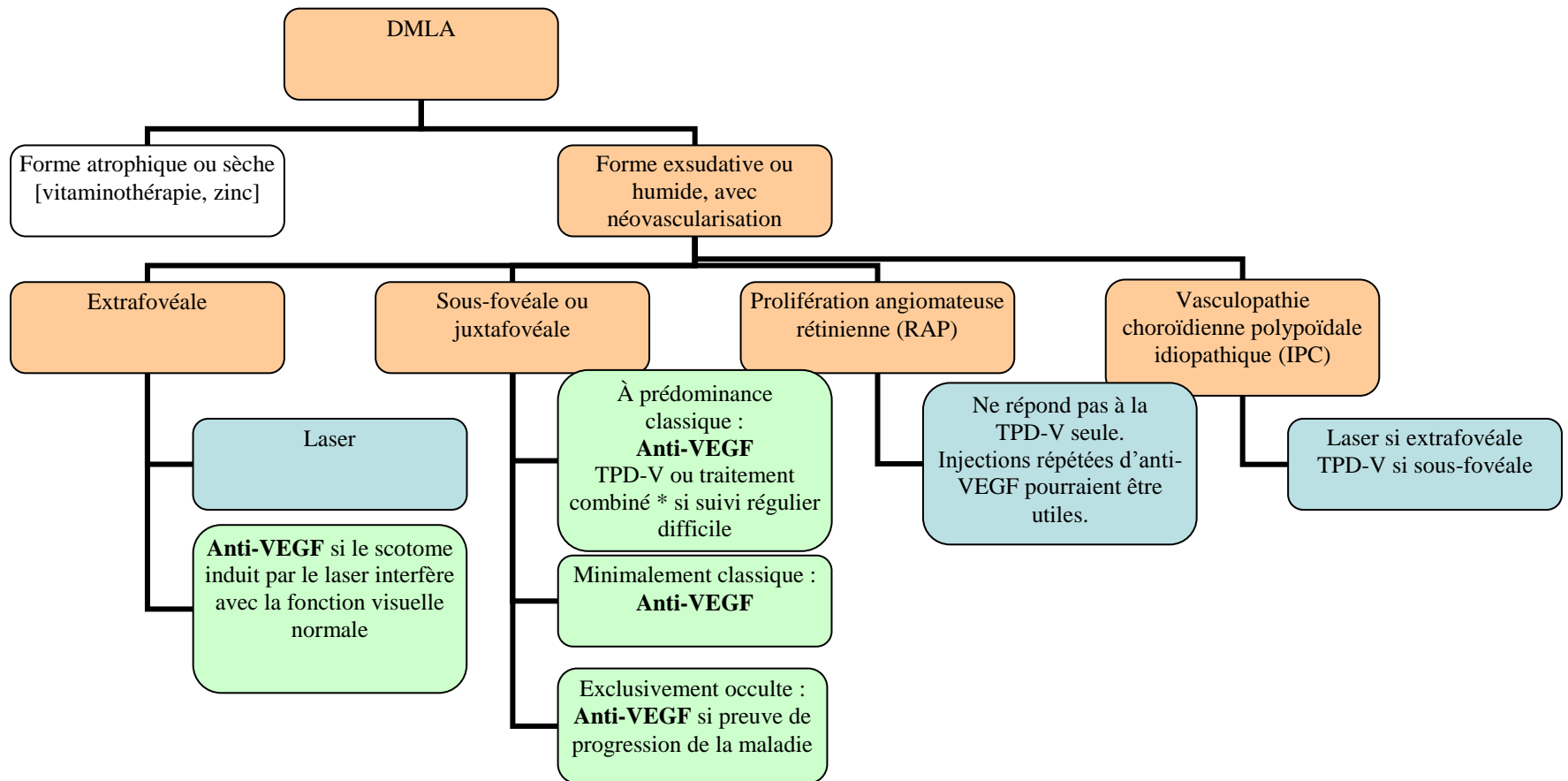
La DMLA est une maladie chronique de la rétine, affectant la vision centrale et pouvant entraîner la cécité. Elle touche généralement les personnes âgées de 65 ans et plus. Sa forme exsudative est responsable de 90 % des cas de cécité due à la DMLA. Les anti-VEGF (ranibizumab et bevacizumab) en injection intravitréenne sont utilisés en monothérapie dans le traitement de cette forme de la maladie. Le bevacizumab est utilisé en dérogation des directives de l'étiquette (*off label*) en raison d'une pratique qui s'est établie avant l'homologation du ranibizumab et de son faible coût.

L'efficacité des deux médicaments est similaire, mais le profil d'innocuité du bevacizumab, surtout à long terme, reste à confirmer. Les résultats de l'étude CATT appuient l'utilisation du bevacizumab pour le traitement de la DMLA sur la base de l'efficacité à court terme. D'autres études sont nécessaires pour se prononcer sur l'innocuité, surtout à long terme.

Contrairement au ranibizumab, le bevacizumab n'est pas homologué pour le traitement de la DMLA. Même s'il est utilisé et remboursé par le régime public d'assurance dans quelques provinces canadiennes en raison de son faible coût, les enjeux d'ordre légal, organisationnel et d'assurance qualité se doivent d'être abordés sérieusement.

Dans le but d'apporter plus d'éclaircissement et en réponse à une requête du ministre de la Santé et des Services sociaux, l'INESSS a amorcé les travaux de préparation d'un avis, en collaboration avec les experts et des partenaires du réseau. Cet avis, basé sur le présent document informatif, sera disponible prochainement; il traitera de tous les aspects entourant l'utilisation des anti-VEGF dans le traitement de la DMLA.

ANNEXE A L'ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DE LA DMLA



Anti-VEGF : antifacteur de croissance endothélial vasculaire; TPD-V : thérapie photodynamique avec injection de vertéporfine (Visudyne®).

* Traitement combiné : a) TPD-V + ranibizumab; b) TPD-V + anti-VEGF + dexaméthasone

Source : Adapté de *Age-Related Macular Degeneration – Guidelines for Management*. Royal College of Ophthalmologists. February 2009

ANNEXE B

ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS (ECR) COMPARANT LE RANIBIZUMAB AU BEVACIZUMAB

Études et lieux	Type d'étude	Financement	Population et nombre de sujets	Intervention	Indicateurs de résultats	Statut du projet
Royaume-Uni ISRCTN92166560 <i>Alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation</i> (IVAN)	ECR, 4 bras	NIHR HTA	DMLA néovasculaire Nombre planifié : 600	4 groupes, IVB 1,25 mg, versus Ranibizumab 0,5 mg., – Traitement mensuel continu contre traitement discontinu. – Fréquence de traitement mensuelle pour 24 mois ou 3 fois une injection mensuelle suivie par un commentaire par mois avec un cycle de 3 injections si indiqué par la TCO.	- BCVA - Effets indésirables - HRQoL - Vitesse de lecture - Sensibilité de contraste - Résultats morphologiques	– Date de fin du recrutement : septembre 2010 – Premier aperçu des données 1 an après le dernier patient recruté – Date de fin du projet : décembre 2012
Australie MANTA (NCT00710229)	ECR	The Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery	DMLA Nombre planifié : 320 Nombre de sujets recrutés à ce jour : n. m.	Bevacizumab Ranibizumab	- AV - EI - Épaisseur de la rétine	– Date de fin prévue en 2008. Pas encore ouvert au recrutement des patients
USA <i>Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials</i> (CATT) (NCT00593450)	ECR	National Eye Institute / NIH	DMLA Nombre planifié : 1200 Nombre de sujets recrutés à ce jour : 1208	4 groupes, IVB horaire fixe, IVB horaire variable, Ranibizumab horaire fixe, Ranibizumab horaire variable	- AV - EI - Nombre de traitements - Coûts et autres résultats cliniques	– Date de fin du recrutement : décembre 2010. – Sortie des premiers résultats : mai 2011 – Date de fin du projet : février 2012
Allemagne VIBERA	ECR	Klinikum Bremen-Mitte, gGmbH	DMLA Nombre planifié : 400	Bevacizumab Ranibizumab	- Proportion de patients avec perte	– Date de fin du recrutement :

NOTE PRÉPARATOIRE À L'AVIS

Études et lieux	Type d'étude	Financement	Population et nombre de sujets	Intervention	Indicateurs de résultats	Statut du projet
(NCT00559715)			Nombre de sujets recrutés à ce jour : n. m.		< 15 lettres à 24 m - EI - Autres mesures d'AV, HRQoL, etc.	décembre 2010 - Premier aperçu des données : décembre 2011
Pays-Bas BRAMD (NTR1704)	ECR Non- infériorité	ZON-Mw, The Netherlands Organization for Health Research and Development	DMLA Nombre planifié : 306 Nombre de sujets recrutés à ce jour : 166	1.25 mg IVB mensuel pour 1 an 0.5 mg Ranibizumab mensuel pour 1 an	- BCVA - EI - Coûts, coûts par AVAQ	- Date de fin du recrutement : janvier 2011 - Sorties des données : 2 ^e trimestre 2012 - Fin de suivi : août 2012
Brésil AxL-2009 (NCT01014468)	ECR	Instituto de Olhos de Goiania	DMLA Nombre planifié : 500 Nombre de sujets recrutés : n. m.	Bevacizumab Ranibizumab	- Changement visuel - Changement anatomique - EI	- Date de fin : février 2010 - En cours, mais pas de recrutement
France GEFAL (2008-003208-68)	ECR Phase III Non- infériorité	Non mentionné	DMLA Nombre : n. m.	Bevacizumab Ranibizumab	- AV	- Date de fin : décembre 2010

AV : acuité visuelle; BCVA : *best corrected visual acuity* ou meilleure acuité visuelle corrigée; EI : effets indésirables; IVB : IntraVitreale Bevacizumab ou Bevacizumab en intravitréenne; n. m. : non mentionné; TCO : tomographie par cohérence optique; AVAQ : année de vie ajustée en fonction de la qualité (*quality-adjusted life-year* ou *QALY*); HRQoL : *health related quality of life* ou qualité de vie liée à la santé; DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge.

RÉFÉRENCES

- American Academy of Ophthalmology (AAO). Age-related macular degeneration. Preferred Practice Pattern® Guidelines. San Francisco, CA : AAO; 2008. Disponible à : <http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP.aspx>.
- Arbour J-D, Behar-Cohen F, Labelle P, Sennlaub F. DMLA, la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Montréal, Qc : Annika Parance; 2010.
- Arbour J-D. La dégénérescence maculaire : augmenter l'accès aux traitements par la collaboration interprofessionnelle. *L'Optométriste* 2010;32(2):10-5.
- Armbrecht AM, Aspinall PA, Dhillon B. A prospective study of visual function and quality of life following PDT in patients with wet age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004;88(10):1270-3.
- Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, McCannel CA, Weiss WT, Singh RJ. Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. *Retina* 2006;26(5):519-22.
- Brechner RJ, Rosenfeld PJ, Babish JD, Caplan S. Pharmacotherapy for neovascular age-related macular degeneration: An analysis of the 100% 2008 Medicare fee-for-service part B claims file. *Am J Ophthalmol* 2011;151(5):887-95.e1.
- Bussièrès JF, Labelle B, Lussier-Labelle F. Perspectives sur les achats groupés de médicaments en établissements de santé. *Ruptures* 2005;10(2):56-72.
- Chopdar A, Chakravarthy U, Verma D. Age related macular degeneration. *BMJ* 2003;326(7387):485-8.
- Cruess A, Zlateva G, Xu X, Rochon S. Burden of illness of neovascular age-related macular degeneration in Canada. *Can J Ophthalmol* 2007;42(6):836-43.
- Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2010;128(10):1273-9.
- Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2000;342(7):483-92.
- Gower EW, Cassard S, Chu L, Varma R, Klein R. Adverse event rates following intravitreal injection of Avastin or Lucentis for treating age-related macular degeneration [abstract 6644]. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Fort Lauderdale, FL, 1-5 May 2011.
- Horsley W. Bevacizumab (Avastin®) in the management of neovascular age-related macular degeneration. Newcastle upon Tyne, Royaume-Uni; North East Treatment Advisory Group (NETAG). 2009. Disponible à : <http://www.netag.nhs.uk/files/appraisal-reports/Bevacizumab-for-AMD-appraisal-superseded-version.pdf>.
- Hyman L. Epidemiology of AMD. Dans : Hampton GR et Nelsen PT, réd. Age-related macular degeneration: Principles and practice. New York, NY : Raven Press; 1992 : 1-35.

- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
- Klein R, Deng Y, Klein BE, Hyman L, Seddon J, Frank RN, et al. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam ancillary study. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):473-83.
- Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006;113(3):373-80.
- Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):486-95.
- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(6):933-43.
- Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364(20):1897-1908.
- Moreno SF et Paloma JB. Therapeutic anti-VEGF in age-related macular degeneration: Ranibizumab and Bevacizumab controversy. *Br J Ophthalmol* 2008;92(6):866-7.
- Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM). Prise de position préliminaire sur le Bevacizumab (Avastin^{MC}) pour le traitement de la forme néovasculaire (exsudative) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. 2007. Disponible à : http://www.pgtm.qc.ca/documentation/FSW/Bevacizumab_DMLA_PGTM_20070201.pdf.
- Querques G, Avellis FO, Querques L, Bandello F, Souied EH. Age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2011;5:593-601.
- Raftery J, Clegg A, Jones J, Tan SC, Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): Modelling cost effectiveness. *Br J Ophthalmol* 2007;91(9):1244-6.
- Schmucker C, Loke YK, Ehlken C, Agostini HT, Hansen LL, Antes G, Lelgemann M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: A safety review. *Br J Ophthalmol* 2011;95(3):308-17.
- Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: Relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005;123(3):321-7.
- Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)* 2010;24(11):1708-15.
- Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol* 2011;56(2):95-113.