

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health



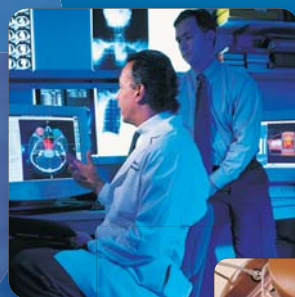
Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

A P E R Ç U T E C H N O L O G I Q U E

ETS

numéro 43
avril 2008

Traitement de la dégénérescence
maculaire liée à l'âge néovasculaire :
étude méthodique des classes de
médicaments et évaluation économique



À l'appui des décisions éclairées

En avril 2006, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) est devenu l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

Adresser les demandes de publications à :

ACMTS
600-865, avenue Carling
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8
Tél. : 613 226-2553
Télé. : 613 226-5392
Courriel : pubs@cadth.ca

ou télécharger les publications voulues du site

Web de l'ACMTS à :

<http://www.acmts.ca>

Citer comme suit : Brown A, Hodge W, Kymes S, Cruess A, Blackhouse G, Hopkins R, McGahan L, Sharma S, Pan I, Blair J, Vollman D, Morrison A. *Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire : étude méthodique des classes de médicaments et évaluation économique* [Aperçu technologique n° 43]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS); 2008.

La production du rapport a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du rapport. Les opinions exprimées ici ne représentent pas forcément celles de Santé Canada ou d'un gouvernement provincial ou territorial.

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

L'ACMTS est financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux canadiens.

Dépôt légal – 2008

Bibliothèque nationale du Canada

ISSN : 1203-9365 (version imprimée)

ISSN : 1481-451X (version électronique)

O0460 – avril 2008

NUMÉRO DE LA CONVENTION DE POSTE-PUBLICATIONS : 40026386

PORT DE RETOUR GARANTI À

AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ

600-865, AVENUE CARLING

OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

**Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge
néovasculaire : étude méthodique des classes de
médicaments et évaluation économique**

Allan Brown, BSc MBA MA¹
William Hodge, MD PhD FRCSC²
Steve Kymes, PhD MHA³
Alan Cruess, MD FRCSC⁴
Gord Blackhouse, MBA MSc⁵
Robert Hopkins, MA MBA⁵
Lynda McGahan, MSc¹
Sanjay Sharma, MD MSc (Epid) FRCS MBA⁶
Irene Pan, MSc²
Jason Blair, MD²
David Vollman, MD MBA³
Andra Morrison, BSc aCLIP¹

avril 2008

¹ Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, Ottawa (Ontario)

² Département d'ophtalmologie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)

³ Département d'ophtalmologie et des sciences visuelles, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri

⁴ Département d'ophtalmologie et des sciences visuelles, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse)

⁵ The Program for Assessment of Technology in Health (PATH) Research Institute, Université McMaster, Hamilton (Ontario)

⁶ Département d'ophtalmologie et d'épidémiologie, Université Queen's, Kingston (Ontario)

Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire : analyse systématique des classes de médicaments et évaluation économique

Technologie

Monothérapie et association à la thérapie photodynamique par la vertéporfine (TPD-V); traitements par un antagoniste du FCEV, y compris le pégaptanib, le ranibizumab et le bévacizumab; et les stéroïdes ou les analogues, l'acétate d'anécortave et la triamcinolone.

Maladie

Adultes de 40 ans et plus présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire.

Sujet

L'apparition récente de plusieurs traitements pharmacologiques contre la DMLA a entraîné une incertitude au sujet des monothérapies et des traitements d'association, de même que du moment optimal du traitement et de l'effet de traitements répétés.

Méthodes et résultats

Dix-huit articles décrivant neuf essais randomisés uniques, un essai contrôlé et cinq séries de cas ont été repérés au moyen d'une analyse documentaire méthodique. Deux analyses du rapport coût-utilité ont été effectuées chez des adultes de 40 ans et plus du point de vue du système de soins de santé public canadien et selon un horizon correspondant à toute la durée de la vie. Le pégaptanib, le ranibizumab et la TPD-V ont été comparés pour les lésions à prédominance classique et le pégaptanib et le ranibizumab ont été comparés pour toutes les lésions néovasculaires. Une analyse des incidences budgétaires et des questions éthiques et psychosociales a également été effectuée.

Incidence sur la prise de décisions

- **L'incertitude persiste.** Aucune donnée probante directe démontrant l'effet du moment du traitement ou de la reprise du traitement n'a été repérée. Les données actuelles ne permettent pas de déterminer si le traitement d'association (ou quel traitement d'association) est supérieur à la monothérapie. Les données sur l'efficacité du bévacizumab sont moins convaincantes que sur celles d'autres antagonistes du FCEV.
- **Le pégaptanib et le ranibizumab sont des traitements optimaux.** Le pégaptanib est le traitement le moins coûteux et le ranibizumab est probablement le traitement ayant le meilleur rapport coût-efficacité pour ceux qui sont disposés à payer 59 000 \$ de plus par année de vie pondérée par la qualité. Ces résultats sont les plus sensibles au coût du traitement par le ranibizumab et à la variation de l'acuité visuelle. À son prix actuel, le bévacizumab est sans doute le traitement ayant le meilleur rapport coût-efficacité s'il est plus efficace que la TPD-V.
- **Des questions d'accès, d'équité et d'ordre juridique restent sans réponse.** L'accès pose un problème au Canada et au Royaume-Uni, car les systèmes actuels ne permettent pas d'offrir les ressources nécessaires pour que les patients soient orientés tôt vers un spécialiste et que la maladie soit diagnostiquée et traitée dans un délai efficace. Le manque d'équité découle du fait que les patients doivent payer pour obtenir le traitement dans une clinique privée. L'administration du bévacizumab pour des indications non approuvées soulève des questions d'ordre éthique et juridique, d'équité et de politique.

Le présent aperçu reprend l'essentiel d'une évaluation exhaustive d'une technologie de la santé de l'ACMTS qui figure dans le site Web de l'ACMTS (www.acmts.ca) : Brown A, Hodge W, Cruess A, Blackhouse G, Hopkins R, McGahan L, Sharma S, Pan I, Blair J, Vollman D, Morrison A. *Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Systematic Drug Class Review and Economic Evaluation*

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

600-865 avenue Carling, Ottawa (Ontario) K1S 5S8 CANADA Tél. : 613 226-2553 téléc. : 613 226-5392 www.acmts.ca

L'ACMTS est un organisme indépendant et sans but lucratif, désireux d'éclairer la prise de décision en santé en offrant de l'information fiable et objective sur les technologies de la santé.

1 Introduction

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) entraîne plus de troubles visuels chez les Canadiens et Canadiennes de plus de 50 ans que toute autre affection. On prévoit qu'en raison du vieillissement de la population, le nombre de personnes atteintes de DMLA augmentera de 111 % au cours des 25 prochaines années¹. La DMLA peut être de type sec ou humide. Le présent rapport met l'accent sur la DMLA humide, aussi appelée DMLA néovasculaire. Ce type de DMLA est moins courant, représentant environ 15 % des cas, mais cause plus rapidement des troubles visuels graves. Plus de 100 000 Canadiens et Canadiennes sont atteints de DMLA néovasculaire, laquelle se manifeste par la formation anormale de nouveaux vaisseaux sanguins dans la choroïde, ce qui entraîne l'exsudation de liquide, de sang et de lipides subrétiniens, ainsi qu'une cicatrisation qui détruit la vision maculaire².

La DMLA néovasculaire peut être classique, à prédominance classique, minimalement classique ou de forme occulte. Dans environ 40 % des cas, la DMLA est classique, c'est-à-dire que la lésion apparaît sous forme d'aire d'hyperfluorescence aux limites nettes. Dans environ 60 % des cas, la DMLA est de forme occulte et caractérisée par un décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien fibrovasculaire ou une fuite tardive d'origine indéterminée (AC, observations non publiées, 2008). La forme occulte de la DMLA est celle dont l'évolution est la plus lente.

Étant donné que la néovascularisation choroïdienne (NVC) a tendance à se reproduire, le traitement peut être difficile. La NVC s'est reproduite dans plus de 50 % des cas au cours de deux essais cliniques sur le traitement au laser thermique^{3,4}. Une NVC persistante et à répétition a été observée au cours d'essais cliniques sur les antagonistes du facteur de croissance endothélial vasculaire (FCEV) menés pour répondre aux exigences de la Food and Drug Administration des États-Unis, mais ne comportant pas de règles d'abandon du traitement. Les essais en cours ont pour objet de déterminer les règles d'abandon du traitement et les lignes directrices du traitement d'entretien.

Au Canada, la thérapie photodynamique (TPD) par la vertéporfine (TPD-V) constitue le principal traitement de la DMLA néovasculaire depuis l'homologation du médicament en 2000, surtout chez les patients atteints de DMLA classique⁵. La vertéporfine s'administre par voie intraveineuse et s'accumule dans la membrane néovasculaire de la choroïde. Elle est ensuite activée par laser, ce qui cautérise la membrane. Des antagonistes du FCEV sont sur le marché, le premier ayant été le pégaptanib homologué au Canada contre la DMLA en 2005. Un stéroïde injectable, la triamcinolone, est largement distribué. Elle pourrait un jour être remplacée dans certains traitements d'association par un nouvel analogue stéroïdien, l'acétate d'anécortave, qui est homologué en Australie^{6,7}. Le tableau 1 porte sur l'inscription des médicaments contre la DMLA aux listes de médicaments du Canada.

Les traitements peuvent être administrés seuls ou en association. Des protocoles de traitement d'association sont à l'étude. Puisque les options sont nombreuses, les administrateurs d'un régime d'assurance-médicaments doivent connaître l'incidence de chaque traitement sur les budgets des soins de santé.

2 Objectif

L'objectif du présent rapport est d'évaluer l'incidence du traitement pharmaceutique de la DMLA néovasculaire en répondant aux questions suivantes :

- Quelles sont les données cliniques probantes sur l'efficacité relative du pégaptanib, du bévacizumab, du ranibizumab, de la triamcinolone, de l'acétate d'anécortave et d'un placebo (seuls ou en association) en comparaison au TPD-V pour le traitement de la DMLA néovasculaire ?
- Quel est le rapport coût-efficacité relatif des diverses formes de traitement pharmacologique de la DMLA néovasculaire ?
- Quelles sont les données probantes concernant le moment du début du traitement pour les comparaisons énumérées ?
- Quelles sont les données probantes concernant l'utilisation d'un schéma différent pour traiter les personnes dont la réponse clinique à un schéma donné n'a pas été satisfaisante ?

Tableau 1 : Inscription des médicaments contre la DMLA aux listes de médicaments du Canada

Régimes publics d'assurance-médicaments	Médicaments contre la DMLA vendus au Canada					
	Vertéporfine	Pégaptanib	Ranibizumab	Bévacizumab	Triamcinolone injectable	Acétonide de triamcinolone (produit générique injectable)
Alberta	NI	NI à aucune liste	NI	NI à aucune liste	I	I
Colombie-Britannique	NI		NI		I	I
SSNA	UR		NI		I	I
Manitoba	NI		NI		I	I
Nouveau-Brunswick	NI		NI		NI	NI
Terre-Neuve-et-Labrador	NI		NI		I	I
Nouvelle-Écosse	UR		NI		I	I
Ontario	NI		UL		I	I
Québec	NI		UL		Non précisé	Non précisé
Saskatchewan	NI		NI		I	I

Source : Base de données Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits (SNIUMP), octobre 2007 (provinces pour lesquelles les données sont disponibles) et Régie de l'assurance maladie du Québec.

En Nouvelle-Écosse, l'utilisation de la vertéporfine est restreinte au traitement de la DMLA humide prescrit par un ophtalmologiste accrédité. La Direction générale de la santé des Premières nations et Des Inuits limite l'usage de la vertéporfine aux patients chez qui un ophtalmologiste accrédité a diagnostiqué une DMLA et prescrit le traitement.

I = inscrit, aucune justification nécessaire pour le remboursement; UL = usage limité, certains critères doivent être remplis pour que le remboursement soit effectué (processus automatisé); NI = non inscrit(e); SSNA = services de santé non assurés; UR = usage restreint, une demande de remboursement officielle doit être adressée au régime d'assurance-médicaments (examen au cas par cas).

3 Étude méthodique

Pour effectuer cette étude méthodique, nous avons suivi un protocole rédigé a priori. Nous avons fait des recherches dans les bases de données bibliographiques suivantes au moyen de l'interface OVID : MEDLINE (de 1950 à maintenant; In-Process & Other Non-Indexed Citations), EMBASE (de 1980 à maintenant), BIOSIS Previews (de 1985 à 1989 et de 1989 à maintenant), CINAHL (de 1982 à maintenant), PubMed et The Cochrane Library. Pour effectuer l'évaluation économique, nous avons également fait des recherches dans la Health Economic Evaluations Database (HEED). Notre recherche s'est limitée aux essais cliniques randomisés, études comparatives, études d'observation, méta-analyses et études méthodiques, sans restriction quant à la langue. Nous avons cherché tous les articles pertinents jusqu'au 2 novembre 2007. Pour les études économiques, nous avons utilisé un filtre afin de limiter les données aux fichiers économiques. Une recherche clinique supplémentaire a été effectuée pour trouver de la documentation sur le moment du début du traitement et son incidence possible sur l'évolution de la maladie.

La littérature grise a été relevée en cherchant dans les sites web d'organismes d'évaluation des technologies de la santé et d'organismes connexes, dans les sites web d'associations professionnelles et dans d'autres bases de données; en cherchant dans les bibliographies, les résumés de comptes rendus et les actes de conférences; et en communiquant avec des spécialistes. Deux examinateurs ont exploré indépendamment les études. Les études cliniques étaient retenues si elles étaient contrôlées et randomisées (ECR) (nous avons toutefois retenu plus tard des études non contrôlées ni randomisées pour obtenir des données sur les traitements d'association). Les participants étaient des adultes d'au moins 40 ans atteints de DMLA néovasculaire. Les études ont comparé la TPD-V au pégaptanib, au bévaccizumab, au ranibizumab, à l'acétate d'anécortave, à un placebo ou à des associations cliniquement pertinentes. (L'injection intravitréenne de triamcinolone associée à un ou plusieurs des autres médicaments était acceptable.) Les principaux critères d'évaluation devaient comprendre les résultats d'une mesure de l'acuité visuelle pouvant être convertie en valeurs utilitaires. Les critères d'évaluation secondaires pouvaient comprendre des indicateurs de la qualité de vie, la taille de la lésion avant et après le traitement (mesurée par angiofluorographie ou tomographie par cohérence optique), les effets indésirables et d'autres données sur les risques.

Les études étaient retenues si elles étaient des évaluations économiques complètes et si elles répondaient aux mêmes critères que les études cliniques pour ce qui est de la population à l'étude, des interventions et des comparateurs. Le principal critère d'évaluation devait indiquer une mesure différentielle de l'effet du passage du comparateur à l'intervention (par exemple une mesure récapitulative tel le rapport coût-efficacité différentiel).

Deux examinateurs ont extrait les données pertinentes des études retenues en utilisant des formulaires rédigés a priori. Les différends ont été résolus par la discussion ou en faisant appel à un troisième examinateur. Pour évaluer la qualité des études cliniques, nous avons utilisé l'échelle de Jadad, la plus haute cote de qualité étant de 5⁸, et pour évaluer la dissimulation de la répartition, la méthode de Schulz et Grimes, selon laquelle les études sont classées comme étant satisfaisantes, non satisfaisantes ou de qualité incertaine⁹. Pour ce qui est des études

économiques, nous avons utilisé une liste de 35 questions élaborée pour le *British Medical Journal* (BMJ)¹⁰.

Pour les études cliniques, nous avons effectué une méta-analyse des ECR. Pour les études économiques, nous avons passé la documentation en revue. Nous avons aussi effectué une évaluation économique primaire.

Résultats de l'examen clinique

Les neuf ECR qui répondaient aux critères de sélection avaient un score de Jadad moyen de 2,89¹¹⁻¹⁹. Sur les neuf, six étaient des ECR uniques auxquelles 1 915 sujets de 72,7 à 77,7 ans avaient participé. Les méthodes de dissimulation de la répartition n'étaient pas précisées pour six des études. Cinq des études, y compris deux sous-études, ont comparé le ranibizumab ou l'acétate d'anécortave au TPD-V^{11-13,15,19}. Trois autres ECR retenues par suite de mises à jour de la recherche ont comparé le bévacizumab au TPD-V^{7,20,21}. Elles étaient toutefois de qualité inférieure aux autres, le score de Jadad moyen étant de 2,5. De plus, elles avaient été menées auprès de moins de sujets (moyenne : n = 86) et duré moins longtemps (moyenne de quatre mois). Ces ECR n'ont pas été retenues pour notre méta-analyse en raison de leurs critères d'évaluation. Aucune des études retenues n'a porté sur le pégaptanib et seulement deux études ont comparé la TPD-V à un traitement d'association^{7,11}. Six études qui n'étaient pas des ECR répondaient à tous les critères, sauf qu'elles n'étaient pas des ECR, ont été retenues car elles avaient porté sur des traitements d'association^{6,22-26}.

Le ranibizumab a produit une amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle d'après le score de l'étude ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), qui est la mesure privilégiée pour les essais dont le principal critère d'évaluation est la vue.

L'administration mensuelle du ranibizumab avait produit une augmentation de 4,9 à 11,3 lettres après 12 mois tandis que dans le groupe ayant reçu la TPD-V, il y avait une diminution de 8,2 à 9,5 lettres, ce qui donne un avantage net de 18,0 lettres pour le ranibizumab. Les patients ayant reçu le ranibizumab avaient six fois plus de chances d'avoir une amélioration significative de la vue que ceux ayant reçu la TPD-V. Le ranibizumab a été supérieur au TPD-V pour retarder la croissance des lésions et pour en diminuer la taille^{11,12}. Selon une étude, qui a aussi mesuré la qualité de vie au moyen du questionnaire NEI-VFQ (National Eye Institute Visual Function Questionnaire), le ranibizumab a produit une amélioration globale des scores et une hausse des sous-scores des activités proches et à distance et des dépendances liées à la vue. Les patients qui avaient reçu une dose mensuelle de 0,5 mg de ranibizumab ont eu un score plus élevé que ceux qui avaient reçu une dose mensuelle de 0,3 mg. Il n'y avait pas suffisamment de données pour regrouper les résultats.

Au cours de la seule étude ayant comparé l'acétate d'anécortave au TPD-V, la baisse de l'acuité visuelle a été importante dans les deux groupes et l'acétate d'anécortave n'a pas eu d'avantage statistiquement significatif sur la TPD-V. Les résultats de deux études sur le bévacizumab n'ont pu être réunis car les principaux critères d'évaluation étaient différents^{7,21}. On a signalé une diminution plus marquée de l'épaisseur de la rétine dans le groupe recevant le traitement d'association (bévacizumab et TPD-V) que dans le groupe témoin⁷. L'autre étude a comparé le bévacizumab au TPD-V associé à la triamcinolone. Après trois mois, l'amélioration de l'acuité visuelle était la plus marquée chez les patients qui avaient reçu le bévacizumab seul.

On n'a pas observé de différence significative quant à la fréquence des effets indésirables systémiques entre les groupes d'intervention et ceux ayant reçu la TPD-V, mais les effets indésirables locaux du ranibizumab comprenaient hausses de la pression intraoculaire et de la formation de cataractes, endophtalmite, décollement de la rétine, larmes rétinienne et hémorragies du vitré^{11,12}. Au cours des études sur le bévacyzumab, les taux de décollement de la rétine ont été de 7,7 % dans le groupe recevant l'association de bévacyzumab et du TPD-V et de 14,8 % dans le groupe recevant le bévacyzumab, en comparaison à 0 % dans les groupes recevant la TPD-V.

Un essai comparant la TPD-V à la TPD seule a révélé que la TPD-V avait un certain avantage au cours des 18 premiers mois, mais qu'il n'y avait aucune différence entre les deux par la suite¹⁴. Michels et coll. ont comparé la TPD-V périodique au TPD-V unique et n'ont pas observé de différence significative après six ou douze mois¹⁸.

Au cours des six études qui n'étaient pas des ECR, les traitements d'association étaient typiquement une association d'un antagoniste du FCEV et du TPD-V. Une étude ayant comparé l'association triamcinolone intravitréenne (TAVI)-TPD-V au TPD-V seul a montré qu'après un an, le traitement d'association avait produit une plus grande amélioration de l'acuité visuelle que la monothérapie et que moins de patients avaient connu une diminution modérée de l'acuité visuelle²⁴. Dans le même ordre d'idée, Liggett et coll. ont conclu que la triple association de TAVI, du TPD-V et de l'injection de pégaptanib sodique avait amélioré et stabilisé l'acuité visuelle²⁴.

Une triple association, soit TPD-V, bévacyzumab et dexaméthasone, administrée pendant 40 semaines a produit une augmentation significative de l'acuité visuelle sans causer d'effets indésirables graves²⁵. L'association du TPD-V et du bévacyzumab a stabilisé l'acuité visuelle chez 83 % des patients et l'a améliorée chez 67 % des patients²³. Ladas et coll. ont constaté que cette dernière association avait amélioré l'acuité visuelle chez quatre des six patients présentant un décollement de l'épithélium pigmentaire grave après neuf mois et réduit l'épaisseur rétinienne centrale²⁶. Ahmadiéh et coll. ont signalé une amélioration de l'acuité visuelle après 24 semaines de traitement d'association par la TPD-V, le bévacyzumab administré par voie intravitréenne et le TAVI chez 15 des 17 sujets⁶.

Aucune de ces études non contrôlées ni randomisées n'étant de haute qualité, les résultats doivent être confirmés par des ECR de plus grande envergure.

Limites

Les études cliniques étant peu nombreuses, l'analyse de sous-groupes a été limitée. Peu d'études avaient comme principal critère d'évaluation l'acuité visuelle d'après le score de l'étude ETDRS et celles qui l'avaient n'ont pas précisé les mesures de dispersion autour du principal critère d'évaluation. Ainsi, il n'a pas été possible d'effectuer une méta-analyse, des graphiques en arbre ni des tests statistiques sur la variation du nombre de lettres lisibles selon l'échelle de l'étude ETDRS.

Évaluation économique

La recherche économique a repéré 12 articles répondant aux critères d'inclusion. Plus de la moitié d'entre eux comparait la TPD-V à un placebo ou au meilleurs soins de soutien²⁷⁻³³. Deux analyses de seuil ont été effectuées, l'une comparant le bévacicumab au ranibizumab³⁴ et l'autre comparant l'acétate d'anécortave au TPD-V³⁵. Deux études ont comparé le pégaptanib aux meilleurs soins de soutien ou aux soins habituels^{36,37} et une étude a comparé le pégaptanib au TPD-V et aux soins standard³⁸.

Toutes les études étaient des analyses coût-utilité dont le principal critère d'évaluation était le coût par année de vie pondérée par la santé (QALY), sauf l'étude de Grenier, qui était une analyse du rapport coût-efficacité²⁸. Dix des 12 études étaient de haute qualité, le score de la liste de questions du BMJ étant d'un maximum de cinq^{27,29-33,35-38}. Cinq études ont été financées par l'industrie^{27,33,35-37}. Deux études ont été menées au Canada^{30,38}, quatre aux États-Unis^{27,32,35,36}, quatre au Royaume-Uni^{31,33,34,37}, une en Suisse²⁸ et une en Australie²⁹.

Parmi les sept études ayant comparé la TPD-V à un placebo ou au meilleurs soins de soutien, quatre ont donné des résultats favorisant la TPD-V^{27,28,30,33}, deux ont donné des résultats mixtes^{29,32} et une a conclu que la TPD-V était peu susceptible d'avoir un bon rapport coût-efficacité³¹. Parmi les deux analyses de seuil, celle de Rafferty et coll. a montré que le ranibizumab était peu susceptible d'avoir un bon rapport coût-efficacité en comparaison au bévacicumab en raison de son prix, et celle de Sharma et coll. a montré que l'acétate d'anécortave était susceptible d'avoir un bon rapport coût-efficacité en comparaison au TPD-V³⁵. Puisque les données probantes sont limitées, les deux auteurs ont fait des hypothèses au sujet de l'efficacité théorique. Les résultats des trois études portant sur le pégaptanib ont été en faveur du pégaptanib.

Pour ce qui est du moment du début du traitement, Javitt et coll. ont conclu que le traitement par le pégaptanib devait être amorcé le plus tôt possible pour produire un maximum d'avantages cliniques et économiques³⁶. Une des études a évalué si le rapport coût-efficacité du pégaptanib était sensible à l'arrêt du traitement et conclu qu'il ne l'était pas³⁷.

4 Évaluation économique primaire

Puisque aucune des études n'a analysé chaque intervention dans un contexte canadien, nous avons effectué une évaluation économique au moyen d'un logiciel d'analyse de décision (TreeAge Pro de TreeAge Software Inc.) et suivi une cohorte hypothétique de patients de 40 ans et plus atteints de DMLA néovasculaire pendant leur durée de vie prévue. La cohorte était composé d'un échantillon transversal des sujets de deux essais cliniques^{12,39}. Pour chaque cycle du modèle, nous avons utilisé un modèle de Markov comprenant l'état de santé, les probabilités de transition entre les états de santé, les résultats sur le plan de la santé et les coûts⁴⁰⁻⁴². Chez les patients présentant des lésions à prédominance classique (PC), nous avons comparé le ranibizumab au pégaptanib et au TPD-V. Chez les patients présentant des lésions d'un type quelconque, y compris à PC, nous avons comparé le ranibizumab au pégaptanib. Notre point de vue était celui d'un régime provincial d'assurance-maladie et nous n'avons tenu compte que des coûts médicaux directs.

Pour déterminer la variation absolue des scores de l'acuité visuelle pour chaque traitement (d'après le score de l'étude ETDRS), nous avons ajouté la différence entre le traitement et le témoin aux données réunies sur l'efficacité du placebo au cours de tous les essais, ce qui a donné les résultats suivants (l'écart-type est entre parenthèses) : TPD -9,97 (0,68); pégaptanib (Macugen[®], Pfizer) -3,27 (0,45); et ranibizumab (Lucentis[®], Genentech) 10,23 (0,44).

Résultats

Parmi le pégaptanib, la TPD-V et le ranibizumab, c'est le pégaptanib qui a eu le coût total du traitement le moins élevé et la TPD-V qui a été le moins efficace. En général, seul le ranibizumab a renversé le processus dégénératif. Le ranibizumab a un bon rapport coût-efficacité pour ceux qui sont disposés à payer 56 000 \$ par QALY (tableaux 2 et 3). Pour atteindre l'objectif de 50 000 \$, le prix de 1 575 \$ par dose pourrait être réduit de 3,5 % ou la fréquence des injections pourrait être réduite, quoiqu'il n'existe pas de données probantes corroborant cette dernière option. Une autre option serait de remplacer le ranibizumab par le bévacizumab. Si on suppose que les deux médicaments ont une efficacité pratique semblable, le bévacizumab aurait le meilleur rapport coût-efficacité (tableau 4). Les données probantes sur l'efficacité et l'innocuité du bévacizumab sont cependant plus limitées. Nos résultats tiennent compte du coût du ranibizumab, des résultats sur le plan de l'acuité visuelle et de la perte d'utilité associée aux troubles visuels.

Tableau 2 : Comparaison du rapport coût-efficacité des stratégies thérapeutiques chez les personnes atteintes de lésions à prédominance classique

Stratégie	Coût total	Efficacité totale (QALY)	Coût différentiel	Efficacité différentielle (QALY)	Rapport coût-efficacité différentiel (Coût/QALY)
Pégaptanib (Macugen [®])	96 975 \$	5,98			
TPD-V	102 472 \$	5,60	5 497 \$	-0,37	Dominé
Ranibizumab (Lucentis [®])	140 706 \$	6,75	43 731 \$	0,78	56 382 \$

TPD-V = thérapie photodynamique par la vertéporfine; QALY = année de vie pondérée par la qualité

Tableau 3 : Comparaison du rapport coût-efficacité des stratégies thérapeutiques chez les personnes atteintes de lésions néovasculaires

Stratégie	Coût total	Efficacité totale (QALY)	Coût différentiel	Efficacité différentielle (QALY)	Rapport coût-efficacité différentiel (Coût/QALY)
Pégaptanib (Macugen [®])	97 569 \$	5,98			
Ranibizumab (Lucentis [®])	138 733 \$	6,72	41 163 \$	0,73	56 194 \$

QALY = année de vie pondérée par la qualité

5 Répercussions sur le système de santé

Environ 183 000 Canadiens et Canadiennes, soit 1,16 % des personnes de 40 ans et plus, souffraient de DMLA néovasculaire en 2006^{1,2}. De nouveaux traitements exigeant une surveillance régulière et des injections répétées augmentent la charge de travail des cliniques d'ophtalmologie. Selon une étude méthodique menée au Québec, les patients n'ont pas toujours accès au traitement dans un délai convenable. Il peut en résulter une diminution plus marquée de l'acuité visuelle et une réduction de l'efficacité du traitement³⁰. Le coût des médicaments varie, même dans une région donnée, et les médecins vendent certains médicaments directement aux patients, ce qui cause des problèmes d'équité. L'administration du bévacizumab pour des indications non approuvées soulève des questions d'ordre éthique et juridique, d'équité et de politique.

Tableau 4 : Comparaison du rapport coût-efficacité des stratégies thérapeutiques chez les personnes atteintes de DMLA à prédominance classique en supposant que le bévacizumab et le ranibizumab aient un rapport coût-efficacité semblable

Stratégie	Coût total	Efficacité totale (QALY)	Coût différentiel	Efficacité différentielle (QALY)	Rapport coût-efficacité différentiel (Coût/QALY)
Bévacizumab (Avastin [®])	13 433 \$	6,73			
Pégaptanib (Macugen [®])	97 356 \$	5,99	83 922 \$	-0,75	Dominé
TPD-V	103 743 \$	5,61	90 309 \$	-1,13	Dominé

TPD-V = thérapie photodynamique par la vertéporfine; QALY = année de vie pondérée par la qualité

6 Conclusions

L'analyse des données cliniques a révélé que, à l'exception des essais comparant le ranibizumab au TPD-V, il existe très peu d'essais comparant les autres antagonistes du FCEV en général. Une seule ECR a porté sur l'efficacité et l'innocuité de l'acétate d'anécortave en comparaison à celles du TPD-V. Les résultats ont montré que le bévacizumab semblait produire une certaine amélioration de l'acuité visuelle, mais ils étaient fondés sur trois ECR de piètre qualité. D'après les données probantes repérées, il n'est pas clair si on peut appliquer au bévacizumab les données sur le ranibizumab.

Six études non contrôlées ni randomisées laissent entendre que les traitements d'association analysés sont efficaces. Ces traitements sont typiquement une association du TPD-V et d'un antagoniste du FCEV. En raison du plan de ces études, on ne peut cependant pas tirer de conclusions concernant l'efficacité relative des traitements. Les conclusions de ces études doivent être confirmées par des études contrôlées et randomisées de plus grande envergure.

Dans l'ensemble, l'efficacité supérieure des antagonistes du FCEV en comparaison à celle du TPD-V est corroborée par les ECR. Reste à voir si les traitements d'association (et lesquels) sont supérieurs ou tout simplement égaux à la monothérapie. L'efficacité d'un antagoniste du FCEV

par rapport à un autre est également incertaine, ce qui a de très importantes répercussions pratiques et économiques. Les données probantes sont trop peu nombreuses pour nous permettre de tirer des conclusions en ce qui a trait au moment optimal du traitement et de la reprise du traitement.

Parmi la TPD-V, le pégaptanib et le ranibizumab, seul le ranibizumab a en général renversé le processus dégénératif de la DMLA néovasculaire. L'évaluation économique primaire a montré qu'en raison de son coût supérieur, le ranibizumab n'aurait pas un bon rapport coût-efficacité si le seuil de la disposition à payer était de 50 000 \$. Pour que le ranibizumab ait un bon rapport coût-efficacité, il faudrait en réduire le prix de 3,5 % ou l'administrer moins souvent qu'au cours des essais cliniques. Toutefois, il n'y a pas de données probantes sur les répercussions de cette décision sur l'efficacité. Le remplacement du ranibizumab par le bévacizumab pourrait être plus efficace et moins coûteux que la TPD-V ou le pégaptanib, mais peu d'essais cliniques ont été menés sur l'efficacité et l'innocuité du bévacizumab pour le traitement de la DMLA.

7 Références

1. Buhrmann R, et al. *Forecasting the vision loss epidemic in Canada current and projected estimates of age-related eye disease: interim summary tables prepared for the National Coalition on Vision Health* 2006.
2. Ferris FL, et al. *Arch Ophthalmol* 1984;102(11):1640-2.
3. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1232-41.
4. Argon green vs krypton red laser photocoagulation of extrafoveal choroidal neovascular lesions. One-year results in age-related macular degeneration. The Canadian Ophthalmology Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111(2):181-85.
5. *Médicaments et produits de santé : renseignements Avis de conformité*. Ottawa: Santé Canada; 2007. Accessible au : <http://cpe0013211b4c6d-cm0014e88ee7a4.cpe.net.cable.rogers.com/NocWeb/SwitchLanguageServlet?formname=viewnoce.jsp>
6. Ahmadieh H, et al. *BMC Ophthalmol* 2007;7:10.
7. Lazic R, et al. *Ophthalmology* 2007;114(6):1179-85.
8. Jadad AR, et al. *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
9. Schulz KF, et al. *Lancet* 2002;359(9306):614-8.
10. Drummond MF, et al. *BMJ* 1996;313(7052):275-83.
11. Heier JS, et al. *Arch Ophthalmol* 2006;124(11):1532-42.
12. Brown DM, et al. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432-44.
13. Slakter JS, et al. *Ophthalmology* 2006;113(1):3-13.
14. Blinder KJ, et al. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):407-18.
15. Bressler NM, et al. Presentation at 6th Annual European VitreoRetinal Society Meeting; 2006; Cannes, France. Abstract 512. Accessible au : http://www.evrs.org/pages/2006/ScientificSessions_abstracts/Sunday/512.pdf.
16. Kaiser PK. Presentation at Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); 2002; Fort Lauderdale, Florida. Accessible au : <http://abstracts.iovs.org/cgi/content/abstract/43/12/612?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&author1=kaiser&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=40&resourcetype=HWCIT>

17. Arnold J, et al. *Am J Ophthalmol* 2001;131(5):541-60.
18. Michels S, et al. *Ophthalmology* 2005;112:2070-5.
19. Antoszyk AN, et al. Presentation at 6th European VitreoRetinal Society; 2006; Cannes (France). Abstract 505. Accessible au : [http://www.evrs.org/pages/2006/Scientifis Sessions_abstracts/Sunday/505.pdf](http://www.evrs.org/pages/2006/Scientifis%20Sessions_abstracts/Sunday/505.pdf)
20. Hahn R, et al. *Ophthalmologe* 2007;104(7):588-93.
21. Bashshur ZF.Schakal A.Hamam RN.El Haibi CP.Jaafar RF.Noureddin BN. *Arch Ophthalmol* 2007;125(10):1357-61.
22. Liggett PE, et al. *Am J Ophthalmol* 2006;142(6):1072-4.
23. Dhalla MS, et al. *Retina* 2006;26(9):988-93.
24. Chan WM, et al. *Br J Ophthalmol* 2006;90:337-41.
25. Augustin A, et al. *Retina* 2007;27(2):133-40.
26. Ladas I, et al. *Retina* 2007;27(7):891-6.
27. Brown GC, et al. *Am J Ophthalmol* 2005;140(4):679-87.
28. Greiner RA. *Semin Ophthalmol* 2001;16(4):218-22.
29. Hopley C, et al. *Br J Ophthalmol* 2004;88(8):982-7.
30. Larouche K. *Évaluation de la thérapie photodynamique pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de type exsudatif avec néovascularization sous-fovéale*. Montréal: Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS); 2004. Accessible au : <http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=019b3705edc3cfce8b8ddc031526255>
31. Meads C. *Health Technol Assess* 2003;7(9).
32. Sharma S, et al. *Ophthalmology* 2001;108(11):2051-9.
33. Smith DH, et al. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1107-12.
34. Raftery J, et al. *Br J Ophthalmol* 2007.
35. Sharma S, et al. *Can J Ophthalmol* 2005;40(3):369-77.
36. Javitt JC, et al. *Value Health* 2007.
37. Wolowacz SE, et al. *Pharmacoeconomics* 2007;25(10):863-79.
38. Earnshaw SR, et al. *Clin Ther* 2007;29(9):2096-106.
39. Rosenfeld P, et al. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-31.
40. Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2006;24(11):1043-53.
41. Drummond MF, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd ed [Oxford medical publications]. New York: Oxford University Press; 1997.
42. Markovitz JH, et al. *Coron Artery Dis* 1996;7(9):657-65.