



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments

Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Aout 2015

Médicament	Aflibercept (Eylea) (solution renfermant 40 mg/ml destinée à l'injection intravitréenne et offerte en flacons à usage unique de 2 mg)
Indication	Traitement de la dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge
Demande d'inscription	Dans l'indication mentionnée ci-dessus
Fabricant(s)	Bayer inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'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'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie dégénérative de la macula. Au Canada, environ un million de personnes en sont atteintes et près de 250 000 présentent la forme avancée de la maladie^{1,2}. La dégénérescence maculaire liée à l'âge est la principale cause de cécité pratique au Canada³. La prévalence de la cécité due à cette maladie est estimée à plus de 100 000 cas au pays^{4,5}. La maladie se présente sous l'une ou l'autre de deux formes : la forme atrophique (sèche) et la forme exsudative (humide). Bien que la forme exsudative ne touche que 10 % à 20 % des personnes atteintes de la forme atrophique de la maladie, on lui doit plus de 90 % des cas de perte de vision prononcée⁴. Le trait caractéristique de la dégénérescence maculaire exsudative est la néovascularisation choroïdienne due à un processus angiogénique anormal modulé par des facteurs de croissance, dont le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)⁶.

La DMLA exsudative est incurable à l'heure actuelle. Le traitement a pour but de réduire au minimum la perte d'acuité visuelle et l'incapacité afin de maintenir l'autonomie⁷. Au Canada, le ranibizumab, anticorps monoclonal qui inhibe le VEGF, à raison de 0,5 mg en injection intravitréenne tous les mois, est le traitement médicamenteux de première intention dans la prise en charge de la dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge⁸. Le pegaptanib et la thérapie photodynamique à l'aide de la vertéporfine sont également indiqués dans le traitement de la DMLA exsudative au Canada, mais comme ils ne font que stabiliser l'état du malade et n'améliorent pas la vision, ils sont généralement employés en deuxième intention dans la pratique clinique. Ainsi, la thérapie photodynamique est en général offerte aux patients atteints de DMLA exsudative pour qui l'injection intravitréenne est impensable. Le bévacizumab, plus gros fragment d'anticorps du même anticorps parent que le ranibizumab, n'est pas d'usage autorisé dans le traitement de la DMLA exsudative au Canada, quoiqu'il soit utilisé hors indication chez les patients qui ne sont pas admissibles à la couverture du traitement par le ranibizumab.

L'aflibercept (Eylea) est un nouvel inhibiteur du VEGF indiqué dans le traitement de la DMLA exsudative au Canada. Il se vend en solution de 40 mg/ml; la posologie est d'une dose de 2 mg en injection intravitréenne toutes les huit semaines après les trois injections mensuelles initiales⁹. Le présent rapport rend compte des résultats de l'examen méthodique entrepris pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'aflibercept à la posologie recommandée par Santé Canada dans le traitement de la DMLA exsudative.

Résultats et interprétation

Études retenues

Deux essais cliniques contrôlés, randomisés (ECR), de devis identique, à double insu, multicentriques et comparatifs avec traitement de référence (VIEW 1¹⁰ et VIEW 2¹¹) satisfont les critères d'inclusion de l'examen méthodique. Les deux études évaluent la non-infériorité de l'aflibercept par rapport au ranibizumab dans la prévention de la perte de vision modérée (≥ 15 lettres du tableau Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS]) chez des personnes atteintes de DMLA exsudatives jamais traitées encore¹². Elles comportent une première phase de 52 semaines où les médicaments sont administrés à une dose fixe (phase d'intérêt dans le cas qui nous occupe) et une phase subséquente qui porte l'étude à 96 semaines, où les médicaments sont administrés à une dose variable (phase résumée à Annexe 6.).

Effacité

Plus de 94 % des patients maintiennent leur vision, le maintien de la vision étant le principal critère d'évaluation, perdant moins de 15 lettres au tableau ETDRS en 52 semaines, et ce, dans les deux groupes d'intervention des études VIEW 1 et VIEW 2. La différence entre aflibercept et ranibizumab en ce qui a trait à la proportion de patients maintenant leur vision en 52 semaines est de -0,7 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -4,5 % à 3,1 %) dans l'étude VIEW 1 et de -1,13 % (IC à 95 % de -4,81 % à 2,55 %) dans l'étude VIEW 2. Au vu de l'ampleur de la différence, le critère de non-infériorité déterminé au préalable est satisfait.

L'on note une amélioration de huit ou neuf lettres ETDRS en 52 semaines dans les deux études, quel que soit le traitement. Dans les deux études également, on observe une amélioration de l'acuité visuelle (gain de ≥ 15 lettres ETDRS) chez 31 % à 34 % des patients traités par le ranibizumab et chez 31 % des patients traités par l'aflibercept. Chez 6 % des patients traités par le ranibizumab et de 5 % à 7 % des patients traités par l'aflibercept, l'amélioration de l'acuité visuelle est de l'ordre d'un gain ≥ 30 lettres ETDRS dans les deux études. [REDACTED] et 3 % des patients ont subi une baisse modérée ou grave de l'acuité visuelle (respectivement de ≥ 15 et de ≥ 30 lettres ETDRS) dans les deux groupes d'intervention des deux études. Aucune des différences de variation d'acuité visuelle entre les groupes d'intervention n'est statistiquement significative.

La qualité de vie des patients, mesurée selon le questionnaire Visual Function-25 (VFQ-25) du National Eye Institute s'améliore d'au moins quatre points en 52 semaines dans les deux groupes d'intervention des deux études. L'amélioration va au-delà de l'écart minimal d'importance clinique (quatre points). L'ampleur de la variation du score au questionnaire VFQ-25 dans le groupe du ranibizumab est du même ordre que ce que d'autres études publiées¹³⁻¹⁵ ont constaté, et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux médicaments à ce propos ni dans l'une ni dans l'autre des études.

À la semaine 52, l'épaisseur de la fovéa a diminué de [REDACTED] dans les deux groupes d'intervention de l'étude VIEW 1 et de 138 μm à 149 μm dans l'étude VIEW 2, mais il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux médicaments sous cet angle dans ni l'une ni l'autre des études.

Selon les résultats mentionnés ci-dessus, il est permis d'affirmer que l'aflibercept n'est pas inférieur au ranibizumab dans le maintien de la vision de patients atteints de DMLA exsudative jamais traités avant cela.

Effets néfastes

À la posologie recommandée, le ranibizumab et l'aflibercept ont apparemment un profil d'innocuité semblable. L'incidence des événements indésirables apparaissant au traitement est similaire dans les deux groupes d'intervention (85 % à 95 % pour le ranibizumab contre 90 % à 95 % pour l'aflibercept) et il en est ainsi également de l'incidence des événements oculaires indésirables dans l'œil traité apparaissant au traitement (64 % à 81 % pour le ranibizumab contre 65 % à [REDACTED] pour l'aflibercept) et des événements indésirables non oculaires apparaissant au traitement (62 % à 77 % pour le ranibizumab contre 69 % à 74 % pour l'aflibercept). L'hémorragie conjonctivale, les corps flottants du vitré, la douleur oculaire, le décollement vitréen, [REDACTED] et la hausse de la pression intraoculaire sont les incidents indésirables oculaires les plus fréquents.

L'incidence des événements indésirables graves apparaissant au traitement est sensiblement la même pour ce qui est du ranibizumab et de l'aflibercept (15,6 % à 18,5 % pour le ranibizumab contre 12,5 % à 22 % pour l'aflibercept), et la plupart des incidents indésirables apparaissant au traitement sont dus à l'injection ou à l'évolution de la maladie. L'incidence des événements oculaires indésirables graves dans l'œil traité est numériquement plus grande dans le groupe du ranibizumab que dans le groupe de l'aflibercept (3,3 % contre 1,0 % dans l'étude VIEW 1 et 3,1 % contre 2,9 % dans l'étude VIEW 2). L'endophtalmie, la baisse de l'acuité visuelle, l'hémorragie rétinienne et [REDACTED] comptent pour la plupart des incidents oculaires indésirables graves. La proportion d'incidents indésirables graves non oculaires avec le ranibizumab et l'aflibercept est respectivement de 8,9 % à 18,8 % et de 12,4 % à 16,8 %. L'incidence des effets indésirables entraînant l'abandon de l'étude au cours des 52 semaines est faible (< 3 %) et est du même ordre dans les deux groupes d'intervention des deux études. [REDACTED]

Les incidents indésirables notables, relevés par le clinicien expert consulté par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), sont rares. Cinq patients (1,6 %) traités par le ranibizumab et [REDACTED] patients traités par l'aflibercept ont subi un incident thrombotique artériel dans l'étude VIEW 1, tandis que l'étude VIEW 2 rapporte [REDACTED]. Dans l'étude VIEW 1, l'endophtalmie se produit chez trois (1 %) patients du groupe du ranibizumab, mais chez aucun du groupe de l'aflibercept; il n'y a pas de cas d'endophtalmie dans l'étude VIEW 2. L'incidence du décollement rétinien est de 5,2 % pour le ranibizumab et de 3,9 % pour l'aflibercept dans l'étude VIEW 2, alors qu'elle est nulle dans l'étude VIEW 1.

En général, les incidents indésirables de nature oculaire ou autre apparaissant au traitement durant la première année de l'étude se produisent à des taux semblables dans les groupes d'intervention des deux études et à des taux sensiblement les mêmes que ce qui est rapporté dans d'autres études^{14, 15}. Le profil d'innocuité du ranibizumab et de l'aflibercept demeure inchangé apparemment au terme de la phase de prolongation de 96 semaines (voir l'annexe 6).

Enfin, les deux études rapportent quelques décès seulement dans l'un ou l'autre groupe d'intervention, et aucun n'est imputable au médicament à l'étude.

Autres points d'intérêt

Le clinicien expert consulté par le PCEM estime qu'il y a un risque d'utilisation de l'aflibercept hors des paramètres de son usage autorisé, s'il est administré plus fréquemment que l'intervalle d'administration recommandé de huit semaines, à toutes les six à huit semaines par exemple. Tant lui que le groupe de patients ayant transmis des observations au PCEM (voir l'annexe 1) font remarquer que l'aflibercept, dont l'efficacité et l'innocuité sont du même ordre apparemment que celles du ranibizumab, serait une meilleure option que ce dernier en raison des injections moins fréquentes.

Bien que le bévacizumab ne soit pas d'usage autorisé dans le traitement de la DMLA exsudative au Canada et qu'il ne soit pas un comparateur valable ici pour ce motif, il est couvert dans cette indication par certains régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM, et il est utilisé hors indication dans le traitement de la DMLA exsudative dans des régions où le ranibizumab n'est pas couvert ou dans des cas inadmissibles au remboursement du ranibizumab.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Sommaire de l'analyse économique

Le fabricant a effectué une analyse de minimisation des coûts fondée sur les résultats des essais cliniques VIEW 1 et VIEW 2. Il a calculé le coût de l'aflibercept et du ranibizumab en multipliant le prix de la dose et les honoraires de médecin connexes par le nombre de doses requises par le patient dans une période de dix ans. L'intervalle d'administration de l'aflibercept est celui des études VIEW, alors que celui du ranibizumab provient des lignes directrices de consensus au Canada.

Résultats de l'analyse du fabricant

En vertu de son scénario de référence, le fabricant établit que l'aflibercept est plus économique que le ranibizumab, les économies étant de l'ordre de 23 127 \$ en 10 ans.

Interprétation et principales limites

La principale limite de l'analyse de minimisation des coûts relève de l'incertitude quant à l'intervalle d'administration du ranibizumab. Le clinicien expert estime peu probable que le ranibizumab soit administré aussi fréquemment que le suppose le scénario de référence, particulièrement la première année. Par conséquent, ce scénario surestime sans doute le coût du ranibizumab et, par là, les économies générées par l'aflibercept.

Résultats des analyses du PCEM

Tenant compte d'autres schémas posologiques étant donné que le ranibizumab est rarement administré tous les mois la première année en pratique clinique, le PCEM a évalué l'impact de l'individualisation de la posologie du ranibizumab cette première année; il en arrive à des économies de 15 019 \$ en 10 ans pour l'aflibercept. Dans ses diverses analyses, ces économies vont de 7 000 \$ à 15 000 \$ en 10 ans.

Au prix indiqué par le fabricant de 1 418 \$ le flacon, l'aflibercept est moins coûteux que le ranibizumab. L'ampleur des économies générées par le médicament variera selon l'intervalle d'administration des comparateurs, à savoir le nombre d'injections dans une même période.

Conclusion

Les résultats de deux ECR à double insu, multinationaux et comparatifs avec traitement de référence (VIEW 1 et VIEW 2) indiquent que l'aflibercept n'est pas inférieur au ranibizumab dans le maintien de la vision de patients atteints de DMLA exsudative jamais traités auparavant. En 52 semaines de traitement, 94 % des patients à tout le moins conservent leur vision, qu'ils soient traités par l'aflibercept ou le ranibizumab. Dans les deux études, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les deux médicaments quant à d'autres paramètres dont la variation de l'acuité visuelle, la proportion de patients affligés de cécité au sens de la loi ou la variation de la qualité de vie. L'aflibercept et le ranibizumab ont un profil d'innocuité semblable comme en témoigne l'incidence sensiblement la même d'événements indésirables apparaissant au traitement, d'incidents indésirables graves et d'abandons pour cause d'effets indésirables dans les deux groupes d'intervention des deux études. Les résultats de la phase de prolongation des deux essais cliniques indiquent que ce profil d'efficacité et d'innocuité semblable pour les deux médicaments, observé au terme de 52 semaines, se maintient durant 96 semaines de traitement.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Critère d'évaluation	VIEW 1		VIEW 2	
	RAN	AFL	RAN	AFL
	N = 304	N = 303	N = 304	N = 303
Patients dont la vision se maintient en 52 semaines (ARP)				
n/N (%)	254/269 (94,4)	252/265 (95 %)	254/269 (94,4)	258/270 (95,6)
Différence de proportion entre les groupes (%) (IC à 95 %)	-0,7 (-4,5 à 3,1)		-1,13 (-4,8 à 2,6)	
RR (IC à 95 %)	0,99 (0,95 à 1,0)		0,99 (0,95 à 1,0)	
NST	100		100	
Variation du nombre de lettres ETDRS lues par l'œil à l'étude dans la période allant du début de l'étude à la semaine 52 (EA, RDO)				
Moyenne initiale (ÉT)	54,0 (13,4)	55,7 (12,8)	53,8 (13,5)	51,6 (13,9)
Moyenne à 52 semaines (ÉT)	62,1 (17,7)	63,6 (16,9)	63,1 (16,6)	60,5 (17,5)
Variation moyenne (ÉT)	8,1 (15,3)	7,9 (15,0)	9,4 (13,5)	8,9 (14,4)
Différence de MMC ^b (IC à 95 %) entre les groupes	0,26 (-1,97 à 2,5)		-0,90 (-3,1 à 1,3)	
Valeur P	0,82		0,41	
Patients ayant perdu ≥ 15 lettres ETDRS dans l'œil à l'étude à la semaine 52 (EA, RDO)				
n/N (%)				
Différence de proportion entre les groupes (%) (IC à 95 %)				
Valeur P				
RR (IC à 95 %)				
NST				
Valeur P				
Cécité au sens de la loi				
Début de l'étude, n (%)				
Semaine 52, n (%)				
Différence de proportion entre les groupes (%) (IC à 95 %) à la semaine 52				
Incidents indésirables graves				
n/N (%)	71/304 (23,4)	58/303 (19,1)	36/291 (12,4)	50/307 (16,3)
RR (IC à 95 %)	1,22 (0,90 à 1,66)		0,76 (0,51 à 1,13)	
NNEN	25		25	
Abandons pour cause d'effets indésirables				
n/N (%)	4/306 (1,3)	6/303 (2,0)	3/303 (1,0)	10/313 (3,3)

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR EYLEA

Critère d'évaluation	VIEW 1		VIEW 2	
	RAN	AFL	RAN	AFL
	N = 304	N = 303	N = 304	N = 303
RR (IC à 95 %)	0,66 (0,19 à 2,32)		0,31 (0,09 à 1,12)	
NNEN	100		50	
Effets néfastes notables				
Incidents indésirables oculaires dus à l'injection				
n/N (%)	183/304 (60,2)	164/303 (54,1)	94/291 (32,3)	92/307 (30,0)
RR (IC à 95 %)	1,11 (0,97 à 1,28)		1,08 (0,85 à 1,37)	
NNEN	17		50	

AFL = aflibercept; ARP = analyse selon le respect du protocole; AV = acuité visuelle; EA = ensemble des analyses; ÉT = écart type; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IC = intervalle de confiance; MMC = moyenne par les moindres carrés; NNEN = nombre nécessaire pour obtenir un effet nocif; NST = nombre de sujets à traiter; PC = pas calculé; RAN = ranibizumab; RDO = méthode du report de la dernière observation; RR = risque relatif.

^aLe maintien de la vision s'entend de la perte de vision de moins de 15 lettres ETDRS.

^bDifférence : ranibizumab moins aflibercept; IC calculé selon une approximation normale. La différence de MMC est calculée selon le modèle de l'effet majeur dans l'analyse de covariance où la valeur initiale est une covariable. La MMC est calculée et redressée pour divers paramètres initiaux importants, notamment l'acuité visuelle, dans toutes les analyses ayant trait aux critères d'efficacité (la différence de proportion ou de variation par rapport au moment initial entre les groupes, par exemple).