



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juillet 2016

Médicament	aflibercept (Eylea) (solution à 40 mg/mL pour injection intravitréenne dans un flacon à usage unique contenant 2 mg d'aflibercept)
Indication	Traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) ^a
Demande d'inscription	Pour le traitement de l'OMD, de la même façon que le ranibizumab
Fabricant(s)	Bayer inc.

^a L'aflibercept est aussi indiqué pour le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et de l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR), indications qui ont fait l'objet d'examens distincts.

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 a 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

Introduction

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une complication microvasculaire du diabète sucré. L'OMD est définie comme un épaississement rétinien à un diamètre de disque ou moins du centre de la fovéa¹⁻³. L'OMD est la principale cause de perte de vision, de déficience visuelle et de cécité légale chez les personnes atteintes de diabète sucré⁴.

La photocoagulation maculaire au laser était le pilier du traitement de l'OMD avant le lancement des anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)³. Depuis son homologation, en 2011, le ranibizumab (RAN), un anti-VEGF, est le traitement pharmacologique standard de l'OMD¹, bien que le bécavizumab soit aussi utilisé hors AMM pour le traitement de l'OMD. L'aflibercept (AFL; Eylea) est un nouvel anti-VEGF qui est aussi indiqué pour le traitement de l'OMD⁵. Le schéma posologique recommandé pour le traitement de l'OMD par l'AFL est une injection intravitréenne (IVT; 40 mg/mL) de 2 mg d'AFL toutes les huit semaines après cinq injections mensuelles initiales.

Résultats et interprétation

Deux études multicentriques, à double insu, contrôlées par substance active et randomisées (VIVID⁶ et VISTA⁷) répondaient aux critères d'inclusion de l'examen. Ces études ont déterminé si l'AFL était supérieur à la photocoagulation au laser pour le traitement de l'OMD. Le critère d'évaluation primaire de ces études était la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) selon le changement du nombre de lettres sur l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) après 52 semaines de traitement par 2 mg d'AFL toutes les huit semaines, après cinq injections mensuelles initiales, par rapport au traitement au laser. (Pour le présent examen, on n'a pas retenu les données correspondant à l'administration de 2 mg d'AFL toutes les quatre semaines, car ce schéma posologique n'est pas celui recommandé dans la monographie de produit⁵.) Les patients pouvaient recevoir un traitement supplémentaire (ou de secours) à compter de la 24^e semaine si leur acuité visuelle (AV) se détériorait selon des critères définis au préalable. Selon leur plan, les études VIVID et VISTA devaient durer trois ans. Comme le critère d'évaluation primaire était la variation de l'AV après 52 semaines, les résultats présentés dans l'examen sont fondés sur les données de la première année de traitement^{6,7}; les résultats de la deuxième année de traitement^{8,9} sont résumés à l'annexe 7 et ceux de la troisième année de traitement n'avaient pas été publiés au moment du présent examen.

Études retenues

Effacité

Par rapport au traitement au laser, le traitement par l'AFL a été associé à une amélioration statistiquement significative de la MAVC après 52 semaines au cours des deux études. En effet, les patients traités par l'AFL ont gagné 9,1 (intervalle de confiance [IC] de 97,5 % de 6,3 à 11,8) et 10,4 (IC de 97,5 % de 7,7 à 13,2) lettres sur l'échelle ETDRS au cours des études VIVID et VISTA, respectivement. De la même façon, il y a eu une différence statistiquement significative en faveur de l'AFL par rapport au traitement au laser pour ce qui est de la proportion des patients ayant gagné au moins 15 lettres sur l'échelle ETDRS (24 % et 23 % plus de patients au cours des études VIVID et VISTA, respectivement). L'importance clinique de l'amélioration de l'AV observée chez les patients traités par l'AFL par rapport aux patients traités au laser est incertaine, car on croit que la différence minimale cliniquement importante (DMCI) pour ce qui est de la variation du nombre de lettres sur l'échelle ETDRS est d'au moins dix lettres. Les résultats de plusieurs analyses de sensibilité portant sur d'autres ensembles d'analyse — dont les valeurs obtenues après un traitement supplémentaire (report de la dernière

observation, dont mesures faites après un traitement supplémentaire [RDOs]), cas observé (CO) et cas observé, dont valeurs observées après un traitement supplémentaire (COs) — ont été conformes à ceux de l'analyse primaire. En outre, la plus grande amélioration de la MAVC chez les patients traités par l'AFL a été observée dans les divers sous-groupes analysés, y compris ceux formés en fonction de la gravité de la maladie et des taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) au départ.

Les mesures de l'AV faites au moyen de l'échelle de gravité de la rétinopathie diabétique (EGRD) de l'ETDRS ont aussi montré qu'il y a eu une différence statistiquement significative en faveur de l'AFL pour ce qui est de la proportion des patients chez qui il y avait une amélioration d'au moins deux stades sur l'EGRD après 52 semaines (différence de proportion entre les groupes [IC de 97,5 %] : 19,3 [6,6 à 32,1] et 14,9 [4,4 à 25,4] au cours des études VIVID et VISTA, respectivement). Une étude antérieure avait donné à penser que le risque de rétinopathie diabétique proliférante était beaucoup plus grand en présence d'une détérioration d'au moins deux stades sur l'EGRD de ETDRS pendant six ans qu'en l'absence de progression¹⁰. Par conséquent, l'amélioration d'au moins deux stades sur l'EGRD observée en réponse au traitement par l'AFL au cours des études VIVID et VISTA représente probablement une amélioration cliniquement pertinente de l'AV.

On a mesuré la qualité de vie et la fonction liée à la vision au moyen du score total du questionnaire sur le fonctionnement visuel (VFQ-25) du National Eye Institute (NEI). Bien qu'il y ait eu une amélioration des scores du questionnaire VFQ-25 du NEI après 52 semaines chez davantage de patients traités par l'AFL que de patients traités au laser au cours des études VIVID et VISTA, les différences entre les traitements n'étaient pas statistiquement significatives.

Il y eut au cours des deux études une plus grande réduction de l'épaisseur rétinienne centrale (ERC) après 52 semaines chez les patients traités par l'AFL que chez les patients traités au laser, et la différence entre les groupes a été statistiquement significative (différence de la moyenne des moindres carrés [IC de 97,5 %] : -142,8 [-179,3 à -106,3] et -113,5 [-144,19 à -82,75] au cours des études VIVID et VISTA, respectivement). La signification clinique de ces variations de l'ERC est incertaine, car on ignore la DMCI pour ce critère; toutefois, l'absence de toute augmentation pertinente de l'ERC chez les patients traités par l'AFL montre qu'on n'observe pas chez ces patients l'augmentation de l'épaisseur rétinienne qui caractérise la progression de l'OMD.

Les données obtenues jusqu'à la fin de la deuxième année de traitement (100 semaines) indiquent que les améliorations relativement plus importantes de l'AV chez les patients traités par l'AFL observées au cours de la première année des deux études se maintenaient au cours de la deuxième année de traitement^{8,9}, ce qui semble indiquer que la différence d'efficacité entre l'AFL et le traitement au laser se maintient probablement à plus long terme.

Effets néfastes

La fréquence des effets indésirables apparus sous traitement (EIAT) oculaire a été légèrement plus grande dans le groupe traité au laser au cours des deux études (62 à 67 % pour le traitement au laser contre 57 à 59 % pour l'AFL). Bien que l'incidence des EIAT oculaires ait été légèrement plus élevée chez les patients traités au laser au cours des deux études (8 à 10 % pour le traitement au laser contre 5 % pour l'AFL), la fréquence globale des EIAT non oculaires a été semblable dans tous les groupes traités. Les effets indésirables (EI) les plus courants ont été l'hémorragie conjonctivale, la douleur oculaire, la cataracte et les corps flottants du vitré, mais aucun d'entre eux n'a été signalé chez plus de 3 % des patients.

Il y a eu relativement peu d'effets indésirables graves (EIG) oculaires au cours des études VIVID et VISTA. Les EIG oculaires les plus courants ont été l'hémorragie du vitré, la rétinopathie diabétique et la revascularisation de la rétine, chacun étant survenu chez moins de 2 % des patients (sauf pour la revascularisation de la rétine, qui est survenue chez 2,3 % des patients du groupe traité au laser de l'étude VIVID). Il n'y a pas eu de déséquilibre manifeste entre les études quant à la fréquence des EIG non oculaires : au cours de l'étude VIVID, il y a eu davantage d'EIG non oculaires dans le groupe traité par l'AFL (19 %) que dans le groupe traité au laser (14 %), tandis qu'au cours de l'étude VISTA, il y a eu davantage d'EIG non oculaires dans le groupe traité au laser (32 %) que dans le groupe traité par l'AFL (26 %). Il y a eu davantage d'abandons chez les patients traités au laser que chez ceux traités par l'AFL au cours des deux études, ce dont témoigne le taux plus élevé d'abandons du traitement pour cause d'EIG non oculaires (2 à 3 % des patients traités au laser contre 0 à 1 % des patients traités par l'AFL). Les EIG non oculaires les plus fréquents ont été l'infarctus aigu du myocarde, l'ischémie périphérique et l'hyperglycémie, chacun étant survenu chez moins de 2 % des patients.

Les effets néfastes ayant une pertinence clinique particulière ont été relativement rares. En particulier, l'endophtalmie n'est survenue que chez deux patients traités au laser. Il y a eu un décollement rétinien chez trois patients (au cours de l'étude VIVID seulement). Des événements thrombotiques artériels sont survenus chez huit patients traités au laser et dix patients traités par l'AFL, et il n'y a pas eu de déséquilibre notable quant à la distribution de ces événements entre les groupes traités. Au cours de l'étude VIVID, il y a eu un décès dans le groupe traité au laser et quatre dans le groupe traité par l'AFL. Le seul décès signalé au cours de l'étude VISTA est survenu dans le groupe traité au laser.

Après 100 semaines de traitement, les données sur les effets néfastes étaient conformes à celles obtenues après 52 semaines de traitement et aucun nouvel effet indésirable n'avait été observé.

Autres considérations

Le RAN n'a été utilisé comme comparateur au cours d'aucune des études retenues et il n'y a pas de publication qui présente des essais cliniques ayant directement comparé l'AFL au RAN pour le traitement de l'OMD¹. Toutefois, un examen de trois comparaisons indirectes¹²⁻¹⁴ (dont une métaanalyse en réseau présentée par le fabricant) portant sur l'AFL et le RAN a donné à penser que l'AFL était au moins aussi efficace que le RAN pour améliorer l'AV chez les patients atteints d'OMD. De plus, les trois comparaisons indirectes ont montré que les profils d'innocuité de l'AFL et du RAN étaient semblables.

Selon les commentaires présentés à l'ACMTS par un groupe de patients dans le cadre de l'examen, les patients s'attendent à ce que l'AFL offre une solution de rechange aux traitements actuels. Les patients

¹ Une étude comparant l'efficacité relative de l'AFL, du bécavizumab et du RAN a récemment pris fin¹¹. Les résultats de cette étude, qui sont présentés et analysés à l'annexe 8, donnent à penser que chez les patients atteints d'OMD, un traitement par l'affibercept d'une durée d'un an (injection de 2 mg toutes les quatre semaines) est associé à une amélioration plus marquée, et de façon statistiquement significative, de l'AV que le traitement par le ranibizumab (injection de 0,3 mg toutes les quatre semaines). La différence entre les traitements pour ce qui est de l'amélioration de l'AV (soit 13 lettres contre 11 lettres sur l'échelle ETDRS avec l'affibercept et le ranibizumab, respectivement) n'était pas cliniquement significative et était tributaire de l'AV initiale, de sorte que l'affibercept avait tendance à être relativement plus efficace chez les patients qui avaient la plus piètre AV initiale (moins de 69 lettres sur l'échelle ETDRS). Toutefois, les différences entre les traitements observées au cours de cette étude pourraient ne pas être pertinentes pour le Canada, car la dose de ranibizumab (0,3 mg) utilisée au cours de cette étude américaine était inférieure à celle utilisée au Canada (0,5 mg). Les données sur l'innocuité obtenues au cours de cette étude indiquent que les effets néfastes possibles de l'affibercept et du ranibizumab sont semblables.

espèrent que l'AFL exigera moins d'injections que le traitement standard actuel, le RAN, mais on ne sait pas s'il en sera ainsi.

Conclusions

Les résultats de deux essais multinationaux à double insu, randomisés et contrôlés par substance active (VIVID et VISTA) donnent à penser que l'AFL est supérieur à la photocoagulation au laser pour améliorer l'AV chez les patients atteints d'OMD. Au cours des deux études, l'augmentation du nombre de lettres sur l'échelle ETDRS après 52 semaines, soit 9,1 à 10,5 lettres, a été plus grande, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par l'AFL que chez ceux traités au laser. Il y a eu une différence statistiquement significative en faveur de l'AFL par rapport au traitement au laser pour ce qui est de la proportion des patients ayant gagné au moins 15 lettres sur l'échelle ETDRS. Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre les traitements au cours des deux études quant à la qualité de vie. Au cours des deux études, l'incidence des EIAT, des EIG et des abandons pour cause d'effets indésirables après 52 semaines a été semblable dans les deux groupes traités, ce qui donne à penser que les effets néfastes associés à l'AFL sont semblables à ceux associés au traitement au laser. Les données obtenues jusqu'à la 100^e semaine semblent indiquer qu'après 100 semaines, l'efficacité et les effets néfastes de l'AFL et du traitement au laser sont les mêmes qu'après 52 semaines. Les résultats de la comparaison indirecte du fabricant et une étude récemment publiée semblent indiquer que chez les patients traités par l'AFL, les gains de MAVC sont plus importants, et de façon statistiquement significative, que chez les patients traités par le RAN, bien que la signification clinique de cette différence soit incertaine. Deux autres comparaisons indirectes donnent à penser que ces deux anti-VEGF ont des profils d'efficacité et d'innocuité semblables pour le traitement de l'OMD.

SOMMAIRE DU PCEM SUR EYLEA

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

	VIVID		VISTA	
	Laser (N = 132)	AFL 2 mg toutes les 8 sem. (N = 135)	Laser (N = 154)	AFL 2 mg toutes les 8 sem. (N = 151)
Variation par rapport au départ après 52 semaines du nombre de lettres sur l'échelle ETDRS dans l'œil étudié (EAI, RDO)				
Départ, moyenne (ÉT)	60,8 (10,6)	58,8 (11,2)	59,7 (10,9)	59,4 (10,9)
Après 52 semaines, moyenne (ÉT)	62,0 (14,3)	69,5 (11,9)	60,0 (16,5)	70,1 (12,6)
Variation de la MMC (ET)	0,9 (1,0)	10,0 (0,9)	0,1 (1,0)	10,6 (0,7)
Différence de variation de la MMC (IC de 97,5 %) (AFL – laser)	9,1 (6,3 à 11,8)		10,4 (7,7 à 13,2)	
Valeur P	< 0,0001		< 0,0001	
Patients qui avaient gagné ≥ 15 lettres sur l'échelle ETDRS dans l'œil étudié après 52 semaines (EAI, RDO)^a				
n /N (%)	12/132 (9,1)	45 /135 (33,3)	12/154 (7,8)	47 /151(31,1)
Différence de proportion, % (IC de 97,5 %) (AFL – laser)	24,2 (13,5 à 34,9)		23,3(13,5 à 33,1)	
RIB				
Valeur P	< 0,0001		< 0,0001	
RR (IC de 95 %) (AFL vs laser)				
Valeur P				
Proportion des patients ayant présenté une amélioration ≥ 2 stades par rapport au départ après 52 semaines sur l'EGRD de l'ETDRS (EAI, RDO)				
n /N (%)	6/80 (7,5)	23/83 (27,7)	22/154 (14,3)	44/151 (29,1)
Différence de proportion, % (IC de 97,5 %) (AFL – laser)	19,3 (6,6 à 32,1)			
Valeur P	0,0006		0,0017	
RIB				
RR (IC de 95 %)				
Valeur P				
Abandon de l'étude				
n/N (%)	20/132 (14,8)	15/135 (11,1)	11/154 (7,1)	10/151 (6,5)
EIG oculaires				
n/N (%)	6/132 (4,5)	3/135 (2,2)	6/154 (3,9)	2 /151 (1,3)
RR (IC de 95 %)				
RAR (AFL – laser)				
RIP				
EIG non oculaire				
n/N (%)	18/132 (13,5)	25/135 (18,5)	47/154 (30,5)	39/151 (25,7)
RR (IC de 95 %)				
RAR (AFL – laser)				
RIP				
ACEI				
n/N (%)	8 / 132(5,9)	4/135 (3,0) b	3/154 (1,9)	2 /151(1,3)

SOMMAIRE DU PCEM SUR EYLEA

	VIVID		VISTA	
	Laser (N = 132)	AFL 2 mg toutes les 8 sem. (N = 135)	Laser (N = 154)	AFL 2 mg toutes les 8 sem. (N = 151)
RR (IC de 95 %)				
RAR				
RIP				
Effets néfastes notables				
EIAT oculaire lié à l'injection				
n/N (%)	17 (12,8)	50 (37,0)	59 (38,3)	62 (40,8)
RR (IC de 95 %)				
RAR				
RIP				

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; AFL = aflibercept; AV = acuité visuelle; EAI = ensemble d'analyse intégral; EGRD = échelle de gravité de la rétinopathie diabétique; EIAT = effet indésirable apparu sous traitement; EIG = effet indésirable grave; ÉT = écart type; ET = erreur type; ETDRS = *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; IC = intervalle de confiance; MMC = moyenne des moindres carrés; NC = non calculé; RDO = report de la dernière observation; RAR = réduction absolue du risque; RIB = ratio interventions/bénéfices; RIP = ratio interventions/préjudices; RR = risque relatif; vs = versus

^a AFL moins laser; on a calculé l'IC au moyen d'une approximation normale. Les différences de MMC ont été calculées au moyen du modèle à effets principaux de l'analyse de covariance dans lequel la mesure initiale était une covariable. La MMC a été présentée et ajustée (analyse de covariance) avec diverses importantes évaluations initiales, telles que l'AV pour l'analyse de tous les critères d'évaluation de l'efficacité (dont la différence de proportion entre les groupes traités ou la différence entre les groupes traités pour ce qui est des variations par rapport au départ). Au cours de l'étude VIVID, dans le modèle d'analyse de covariance, la mesure initiale de la MAVC était une covariable et le groupe traité et la région géographique (Europe, Japon) étaient des facteurs fixes pour l'analyse primaire. Au cours de l'étude VISTA, on a utilisé pour l'analyse primaire un modèle d'analyse de covariance dans lequel le traitement était l'effet principal, les antécédents d'infarctus du myocarde ou l'acuité visuelle corrigée étaient des effets fixes et la mesure initiale de la MAVC était la covariable.