



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juin 2016

Médicament	aflibercept (Eylea) (solution renfermant 40 mg/ml destinée à l'injection intravitréenne et offerte en flacons à usage unique de 2 mg)
Indication	Le traitement de la déficience visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) ^a
Demande d'inscription	Inscrire sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la déficience visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) selon les mêmes modalités que le ranibizumab
Fabricant(s)	Bayer inc.

^aL'aflibercept est également indiqué dans le traitement de la dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge et dans l'œdème maculaire diabétique, et il a fait l'objet d'un examen distinct dans chacune de ces indications.

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'occlusion veineuse rétinienne se produit à la suite d'un blocage du réseau veineux de la rétine. C'est une cause courante de perte de vision et l'une des maladies vasculaires rétiniennes les plus fréquentes, juste derrière la rétinopathie diabétique¹. L'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) doit son origine à un thrombus obstruant la veine centrale de la rétine. Elle provoque une perte de vision due à l'œdème maculaire ou à l'ischémie, et elle peut entraîner la cécité. L'OVCR prend l'une ou l'autre de deux formes : œdémateuse (perfusée) ou ischémique (non perfusée)². La prévalence de l'OVCR est d'environ 0,80 adulte sur 1 000².

À l'heure actuelle, l'inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ranibizumab est le traitement de première intention de l'œdème maculaire secondaire à l'OVCR au Canada. Des corticostéroïdes en injection intravitréenne (triamcinolone) ou en implant intravitréen (dexaméthasone) figurent parmi les médicaments employés dans cette indication. L'aflibercept est le deuxième inhibiteur du VEGF d'usage autorisé au Canada dans le traitement de la déficience visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'OVCR. Le présent sommaire rend compte des résultats de l'examen méthodique entrepris pour évaluer l'efficacité et les effets néfastes de l'aflibercept dans le traitement de l'OVCR.

Résultats et interprétation

Études retenues

Deux études satisfont les critères d'inclusion déterminés pour les besoins de l'examen méthodique : GALILEO (N = 171) et COPERNICUS (N = 188). Ce sont deux essais cliniques randomisés, multicentriques, à double insu, comparatifs avec faux traitement, conçus pour évaluer la supériorité de l'aflibercept par rapport au faux traitement en injection dans la prise en charge de l'œdème maculaire secondaire à l'OVCR. Essai clinique comparatif, randomisé (ECR), de 76 semaines, comportant deux groupes d'intervention, GALILEO (N = 171) se déroule dans 10 pays d'Europe et d'Asie-Pacifique. ECR de 100 semaines comptant deux groupes d'intervention, COPERNICUS se déroule dans cinq pays, dont le Canada. Dans les deux études, la période de traitement à l'insu aux fins de comparaison s'étale sur 24 semaines, et les participants sont des adultes atteints d'œdème maculaire secondaire à l'OVCR jamais traités encore dont la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de l'œil atteint selon le tableau Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) va de 20/40 (73 lettres) à 20/320 (24 lettres). Dans les deux études, les patients sont répartis au hasard dans deux groupes : aflibercept à la dose de 2 mg en injection intravitréenne et faux traitement en injection toutes les quatre semaines. La proportion de patients pouvant lire 15 lettres de plus (gain de MAVC de 15 lettres) à la semaine 24 est le principal critère d'évaluation de l'efficacité.

Bien que GALILEO et COPERNICUS soient des études à la méthodologie rigoureuse, des aspects en limitent tout de même la portée. D'abord, le taux d'abandons dans le groupe de l'aflibercept (respectivement 9 % et 4 %) est très différent de celui du groupe du faux traitement (respectivement 21 % et 19 %). Quoique le taux d'abandons plus haut dans les groupes du faux traitement puisse être à l'origine d'un biais favorable à l'effet relatif de l'aflibercept par rapport au faux traitement, ce risque est contrebalancé par une perte proportionnelle de puissance statistique nécessaire pour démontrer la supériorité de l'aflibercept. Puis, le principal paramètre d'intérêt des études GALILEO et COPERNICUS est évalué au terme de 24 semaines; par la suite, les régimes thérapeutiques et la répartition des patients varient de sorte que les données comparatives ne couvrent qu'une période de six mois de traitement.

Enfin, il n'y a pas de données permettant de comparer directement l'aflibercept et le ranibizumab, l'autre inhibiteur du VEGF d'usage autorisé dans le traitement de l'OVCR au Canada. Toutefois, nous avons examiné les preuves issues de comparaisons indirectes entre ces deux médicaments et nous présentons nos constats ici.

Effacité

Dans les études GALILEO et COPERNICUS, l'aflibercept est supérieur au faux traitement en injection dans l'amélioration de la vision chez les patients atteints d'OVCR. Plus précisément, la proportion de patients jouissant d'un gain de 15 lettres (MAVC) est statistiquement plus grande dans le groupe de l'aflibercept que dans le groupe du faux traitement à la semaine 24; la différence ajustée (DA) entre les deux interventions est respectivement de 38,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 24,4 % à 52,1 %) et de 44,8 % (IC à 95 % de 33,0 % à 56,0 %) dans les études GALILEO et COPERNICUS. La différence entre les traitements est apparemment d'importance clinique. Des analyses de sous-groupes indiquent que l'aflibercept est supérieur au faux traitement pour ce qui est de l'amélioration d'au moins 15 lettres de la MAVC chez les patients présentant une OVCR non perfusée (DA = 47,0 % à 64,3 % dans les deux études) ainsi que chez les patients présentant une OVCR perfusée (DA = 32,5 % à 42,4 % dans les deux études) à la semaine 24. Au terme de 52 semaines, l'aflibercept conserve sa supériorité par rapport au faux traitement, quoique la différence entre les traitements soit de moindre ampleur qu'à la semaine 24 (DA respectivement de 27,9 % [IC à 95 % de 13,0 % à 42,7 %] et de 25,9 % [IC à 95 % de 11,8 % à 40,1 %] dans les études GALILEO et COPERNICUS); cela peut s'expliquer par les modifications apportées à la dose après 24 semaines.

L'aflibercept produit une plus grande amélioration de l'acuité visuelle que le faux traitement, et ce, dans une mesure statistiquement significative. En effet, la différence moyenne par les moindres carrés (DM MC) entre l'aflibercept et le faux traitement quant à la variation de la MAVC en 24 semaines est de 14,7 lettres (IC à 95 % de 10,8 à 18,7) dans l'étude GALILEO et de 21,7 lettres (IC à 95 % de 17,4 à 26,0) dans l'étude COPERNICUS. Au terme de 52 semaines, l'aflibercept est toujours supérieur au faux traitement, quoique la différence entre les traitements soit de moindre ampleur qu'à la semaine 24 (DM MC de 13,2 lettres [IC à 95 % de 8,2 à 18,2] dans l'étude GALILEO et de 12,7 lettres [IC à 95 % de 7,7 à 17,7] dans l'étude COPERNICUS); cela s'explique probablement par les modifications apportées à la dose après 24 semaines.

Outre l'amélioration de l'acuité visuelle, l'aflibercept amène en 24 semaines une plus grande amélioration de la qualité de vie liée à la vision que ne le fait le faux traitement selon la mesure de la qualité de vie en vertu du questionnaire Visual Function à 25 items (VFQ-25) du National Eye Institute. Ainsi, l'aflibercept est associé à une amélioration du score total moyen par les moindres carrés de 4,5 points comparativement à l'amélioration de 0,3 point dans le groupe du faux traitement de l'étude GALILEO (DM MC = 4,2 points; IC à 95 % de 1,7 à 6,8); dans l'étude COPERNICUS, la DM MC est de 6,26 points (IC à 95 % de 2,61 à 9,91 points). Au terme de 52 semaines, l'effet de l'aflibercept sur la qualité de vie liée à la vision selon le VFQ-25 demeure supérieur à celui du faux traitement dans l'étude GALILEO, quoique la différence entre les groupes d'intervention soit de moindre ampleur qu'à la semaine 24 (DM MC = 3,6 points; IC à 95 % de 1,1 à 6,0), ce qui est probablement attribuable aux modifications apportées à la dose après 24 semaines. Par contre, il n'y a pas de différence significative entre les groupes au terme de 52 semaines dans l'étude COPERNICUS. L'étude GALILEO mesure également la qualité de vie selon le questionnaire EuroQol à cinq dimensions (EQ-5D) et ne constate pas de différences statistiquement significatives entre l'aflibercept et le faux traitement à aucun des moments d'évaluation.

Les deux études évaluent l'effet de l'aflibercept sous l'angle des caractéristiques anatomiques de l'OVCR en mesurant la variation de l'épaisseur rétinienne centrale (ÉRC). Elles constatent toutes les deux que l'aflibercept amène une plus grande diminution de l'ÉRC que le faux traitement, dans une mesure statistiquement significative. En effet, la diminution de l'ÉRC en 24 semaines est statistiquement plus grande dans le groupe de l'aflibercept que dans le groupe du faux traitement (DM MC de $-239 \mu\text{m}$ [IC à 95 % de $-286 \mu\text{m}$ à $-192 \mu\text{m}$] dans l'étude GALILEO et de $-311 \mu\text{m}$ [IC à 95 % de $-389 \mu\text{m}$ à $-234 \mu\text{m}$] dans l'étude COPERNICUS). Au terme de 52 semaines, la diminution de l'ÉRC est toujours statistiquement plus grande dans le groupe de l'aflibercept de l'étude GALILEO (DM MC de $-167 \mu\text{m}$; IC à 95 % de $-216 \mu\text{m}$ à $-118 \mu\text{m}$), quoique la différence entre les groupes d'intervention soit de moindre ampleur qu'à la semaine 24. Comme nous le mentionnons ci-dessus, cela est probablement dû aux modifications apportées à la dose après 24 semaines. Dans l'étude COPERNICUS, il n'y a plus de différence statistiquement significative entre les deux traitements au terme de 52 semaines.

Effets néfastes

Les incidents indésirables graves sont moins nombreux dans les groupes de l'aflibercept (respectivement 8,7 % et 9,6 % dans les études GALILEO et COPERNICUS) que dans les groupes du faux traitement (respectivement 14,7 % et 21,6 %) dans la période de 24 semaines. Par ailleurs, la proportion de patients ayant mis un terme prématurément à leur participation à l'étude pour cause d'effets indésirables au cours de cette période est plus faible dans les groupes de l'aflibercept (respectivement 1,9 % et 1,8 %) que dans les groupes du faux traitement (respectivement 8,8 % et 6,8 %).

Deux décès surviennent en 52 semaines de traitement, deux personnes d'un groupe du faux traitement. Les incidents thromboemboliques artériels sont rares (moins de sept dans les deux études en 52 semaines). Dans l'étude COPERNICUS, les patients traités par l'aflibercept sont moins nombreux (2,6 %) que les patients du groupe du faux traitement (9,5 %) à présenter une hausse de la pression intraoculaire de $\geq 10 \text{ mm Hg}$, alors que dans l'étude GALILEO, la différence entre les groupes d'intervention est minime (4,8 % pour l'aflibercept contre 5,9 % pour le faux traitement). L'on dénombre un seul cas d'endophtalmie au cours des 52 semaines, un patient du groupe de l'aflibercept de l'étude COPERNICUS. Aucun cas de décollement rétinien n'est rapporté en 52 semaines dans ni l'une ni l'autre des études.

Les données provenant des phases de prolongation des deux études révèlent que l'amélioration de l'acuité visuelle observée à la semaine 52 sous l'effet de l'aflibercept, de plus grande ampleur que celle que procure le faux traitement, se maintient par la suite : respectivement jusqu'à 76 et 100 semaines dans les études GALILEO et COPERNICUS. Dans ces deux phases de prolongation, les incidents indésirables sont de mêmes fréquence et type dans les deux groupes d'intervention que ce qui s'est produit au cours des études comme telles.

Autres points d'intérêt

Comme il n'y a pas de comparaisons directes entre l'aflibercept et le ranibizumab, nous avons examiné les preuves au sujet de leur efficacité relative. Les résultats de la comparaison indirecte entre aflibercept, ranibizumab et dexaméthasone présentée par le fabricant indiquent que les deux inhibiteurs du VEGF font beaucoup mieux que la dexaméthasone en six mois pour améliorer l'acuité visuelle de personnes atteintes d'une OVCR et que l'aflibercept et le ranibizumab sont tout aussi efficaces l'un que l'autre. Bien que les constatations ayant trait aux effets néfastes comparatifs soient incertaines pour cause d'hétérogénéité, l'analyse du fabricant laisse entrevoir que les effets néfastes des trois traitements sont très semblables. La conclusion de la comparaison indirecte présentée par le fabricant abonde dans le même sens que celle d'une comparaison indirecte indépendante recensée dans la

littérature publiée; cette conclusion veut que l'aflibercept et le ranibizumab soient comparables des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement de l'OVCR.

L'inhibiteur du VEGF bévacicumab (Avastin) d'usage autorisé au Canada dans le traitement de certains cancers n'est pas considéré comme un comparateur valable dans le cadre du présent examen parce qu'il n'est pas d'usage autorisé dans le traitement de l'OVCR. Cependant, il est couvert dans cette indication par certains régimes d'assurance médicaments publics adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS. Le clinicien expert consulté pour les besoins du présent examen fait valoir que le bévacicumab est utilisé hors indication dans le traitement de l'OVCR dans des régions où le ranibizumab n'est pas couvert ou dans des cas inadmissibles au remboursement du ranibizumab.

Conclusion

Les résultats de deux essais cliniques à double insu, comparatifs avec faux traitement et randomisés (COPERNICUS et GALILEO) indiquent que le traitement de 24 semaines par l'aflibercept à la dose de 2 mg toutes les 4 semaines est supérieur au faux traitement dans l'amélioration de l'acuité visuelle de patients atteints d'OVCR. Plus précisément, la proportion de patients dont la MAVC s'améliore de 15 lettres au minimum dans le groupe de l'aflibercept est supérieure à celle dans le groupe du faux traitement, dans une mesure de 38 % dans l'étude GALILEO et de 45 % dans l'étude COPERNICUS. De même, l'aflibercept améliore plus la MAVC que ne le fait le faux traitement, et ce, dans une mesure statistiquement significative, dans les études GALILEO (15 lettres de plus) et COPERNICUS (22 lettres de plus). L'amélioration notable de la vision observée en 24 semaines dans les 2 études se maintient pendant 52 semaines. L'aflibercept est également associé à une amélioration de la qualité de vie liée à la vision (score VFQ-25) statistiquement plus grande en 24 semaines que celle produite par le faux traitement dans les 2 études. L'amélioration de la qualité de vie liée à la vision persiste durant 52 semaines dans l'étude GALILEO, mais pas dans l'étude COPERNICUS, et rien de probant n'indique que l'aflibercept améliore la qualité de vie en général. L'aflibercept se révèle statistiquement supérieur au faux traitement dans la diminution de l'ÉRC en 24 semaines dans les 2 études, mais la différence entre les deux groupes au terme de 52 semaines ne demeure statistiquement significative que dans l'étude GALILEO. Dans la période de 52 semaines, l'aflibercept entraîne moins d'incidents indésirables que le faux traitement. Les données de suivi allant jusqu'à la semaine 76 pour ce qui est de l'étude GALILEO et 100 pour ce qui est de l'étude COPERNICUS ne soulèvent aucune autre préoccupation en matière d'innocuité. En dépit de l'absence de preuves tirées de comparaisons directes pour évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'aflibercept et d'autres inhibiteurs du VEGF, les résultats de deux comparaisons indirectes donnent à penser que l'aflibercept et le ranibizumab sont d'efficacité semblable sur une période de six mois, mais leur innocuité comparative n'a pu être évaluée.