



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juin 2016

| | |
|-------------------------------------|--|
| Médicament | aflibercept (Eylea) |
| Indication | Le traitement de la déficience visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR) |
| Demande d'inscription | Le remboursement d'EYLEA (aflibercept) dans le traitement de la déficience visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR) selon les mêmes modalités que Lucentis (ranibizumab) |
| Forme pharmaceutique | Solution renfermant 40 mg/ml destinée à l'injection intravitréenne et offerte en flacons à usage unique de 2 mg |
| Date de l'avis de conformité | Le 10 décembre 2015 |
| 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

Introduction

L'occlusion veineuse rétinienne se produit à la suite d'un blocage du réseau veineux de la rétine. Elle survient brusquement¹ et elle est la deuxième principale cause de maladie vasculaire rétinienne entraînant une perte de vision, juste derrière la rétinopathie diabétique². L'occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR) est la principale forme d'occlusion veineuse rétinienne^{3,4}; si elle n'est pas traitée, elle aura des séquelles importantes sur l'acuité visuelle et des répercussions énormes sur la qualité de vie des patients et de leurs aidants⁵. Au Canada, l'incidence annuelle de l'OBVR est estimée à 0,056 %, soit 56 personnes sur 100 000.

L'aflibercept (Eylea) est une protéine hybride recombinante antagoniste du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) et du facteur de croissance placentaire⁶. Santé Canada a autorisé son usage dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), de l'œdème maculaire diabétique (OMD), de la déficience visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) et de la déficience visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR⁶.

L'ACMTS a examiné déjà l'aflibercept dans le cadre de son examen thérapeutique des médicaments antiangiogéniques dans le traitement d'affections rétinienne⁷. Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS a alors formulé plusieurs recommandations à ce sujet. Selon l'une d'elles, le bévacizumab est l'anti-VEGF de choix dans le traitement de première intention de l'occlusion veineuse rétinienne, tandis que le ranibizumab et l'aflibercept sont des options de rechange en cas d'absence de réponse au bévacizumab¹, de thromboembolie consécutive à l'instauration du traitement par le bévacizumab ou de haut risque de complications cardiovasculaires^{2,7}.

| |
|---|
| Indication à l'étude |
| Le traitement de la déficience visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR). |
| Critère de remboursement demandé par le promoteur |
| Rembourser le médicament dans le traitement de la déficience visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR) selon les mêmes modalités que Lucentis (ranibizumab). |

Résultats et interprétation

Études retenues

¹Pour toutes les affections rétinienne dont il est question ici, la réponse insuffisante au traitement correspond à l'absence d'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) en trois mois ou à l'amélioration de la MAVC en six mois en deçà de 15 lettres *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) par rapport à la MAVC avant le traitement.

²Le haut risque de complications cardiovasculaires s'entend de la présence de signes cliniques d'athérosclérose, du fait d'avoir subi déjà un infarctus du myocarde ou une intervention de revascularisation coronarienne ou artérielle ou d'antécédents de maladie cérébrovasculaire (y compris l'accident ischémique transitoire) ou d'artériopathie périphérique.

³Le haut risque de complications cardiovasculaires s'entend de la présence de signes cliniques d'athérosclérose, du fait d'avoir subi déjà un infarctus du myocarde ou une intervention de revascularisation coronarienne ou artérielle ou d'antécédents de maladie cérébrovasculaire (y compris l'accident ischémique transitoire) ou d'artériopathie périphérique.

La recherche documentaire systématique a débouché sur la recension d'une étude admissible, l'étude VIBRANT, essai clinique de phase 3, à double insu, à répartition aléatoire, comparatif avec traitement de référence, en groupes parallèles. Les 183 patients atteints d'OBVR sont répartis de manière aléatoire dans deux groupes : l'aflibercept à la dose de 2 mg toutes les 4 semaines et le traitement laser. Le principal résultat d'intérêt est la proportion de patients qui gagnent 15 lettres ou plus d'acuité visuelle (MAVC) au tableau ETDRS en 24 semaines; l'étude comporte une période de suivi de 28 semaines, elle s'étend donc sur 52 semaines. La portée de l'étude est limitée par son incapacité à évaluer des paramètres d'innocuité pertinents en raison de sa puissance insuffisante, par l'impossibilité d'appliquer les résultats aux patients traités auparavant pour une OBVR ou à ceux qui sont atteints d'une autre affection rétinienne concomitante et par l'absence de preuves de nature directe sur la comparaison entre l'aflibercept et d'autres anti-VEGF dans le traitement de l'œdème maculaire.

Outre l'étude VIBRANT, deux comparaisons de traitements indirectes offrent des preuves pertinentes, l'une transmise par le fabricant⁸, l'autre étant l'étude publiée de Regnier et ses collaborateurs (2015)⁹. Les deux comparent l'aflibercept à diverses interventions dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR. La comparaison de traitement indirecte provenant du fabricant est de meilleure qualité que l'autre en général, sa principale limite tenant au faible lien entre l'aflibercept et le reste du réseau. Quant à Regnier et ses collègues (2015), ils ne présentent pas toute l'information nécessaire pour juger de la qualité générale de la comparaison de traitement indirecte et, de plus, le réseau, qui exclut le bévacizumab et la triamcinolone — deux médicaments d'usage courant dans la prise en charge de l'œdème maculaire —, est plus petit que celui de la comparaison indirecte du fabricant.

Effacité

L'étude VIBRANT démontre que la proportion de patients qui gagnent ≥ 15 lettres ETDRS en acuité visuelle (MAVC) en 24 semaines est statistiquement plus grande dans le groupe de l'aflibercept que dans le groupe du traitement laser (52,7 % contre 26,7 %; $P = 0,0003$). Les patients traités par l'aflibercept gagnent en moyenne 17,0 lettres ETDRS ($\pm 11,88$) en 24 semaines, alors que les patients traités au laser gagnent 6,9 lettres ($P < 0,0001$). De plus, l'amélioration du point de vue de l'épaisseur rétinienne centrale (ÉRC) est plus grande dans le groupe de l'aflibercept que dans le groupe du traitement au laser (différence moyenne de variation d'ÉRC entre aflibercept et laser de $-148,6 \mu\text{m}$ [intervalle de confiance (IC) à 95 % de $-179,8$ à $-117,4$]). La semaine 24, aucun patient traité par l'aflibercept n'a perdu ≥ 15 lettres ETDRS par rapport à l'acuité visuelle initiale, alors que quatre patients (4,4 %) du groupe du traitement au laser en ont perdu ≥ 15 . Comparativement au groupe du traitement laser, le groupe de l'aflibercept ne jouit pas d'une amélioration statistiquement significative de sa qualité de vie liée à la santé selon le questionnaire Visual Functioning Questionnaire-25 (VFQ-25) du National Eye Institute (NEI). Toutefois, quoique les deux groupes aient perçu une amélioration de leur qualité de vie au long de l'étude, il se peut que les patients ne perçoivent pas l'amélioration légère ou progressive de la qualité de vie parce que l'OBVR survient habituellement dans un seul œil et que l'autre œil demeure pleinement fonctionnel.

La semaine 52, les résultats dans le groupe de l'aflibercept sont semblables à ceux notés la semaine 24, et ce, sur tous les plans. Cependant, ces résultats de la semaine 52 sont de nature exploratoire et ne devraient servir qu'à des fins hypothétiques.

Les preuves provenant des deux comparaisons de traitements indirectes donnent à penser qu'il n'y a pas de différence significative entre l'aflibercept et les anti-VEGF bévacizumab et ranibizumab sur le plan des résultats.

Effets néfastes

Les effets néfastes dont il est question dans l'étude VIBRANT ont trait principalement au mode d'administration (injection intravitréenne) du médicament plutôt qu'au médicament comme tel. Les grandes préoccupations que soulève le traitement anti-VEGF tiennent au risque accru en théorie d'incidents cardiovasculaires et à la complication grave de l'endophtalmie. Le taux de ces effets néfastes n'est pas plus élevé, semble-t-il, dans le groupe de l'aflibercept que dans l'autre groupe de l'étude VIBRANT, mais il convient de souligner que l'étude n'a pas la puissance suffisante pour les détecter et déceler une différence véritable entre les deux interventions sur le plan de ces effets néfastes relativement rares. En fait, il n'y a pas de synthèse de preuves sur l'innocuité dans les rapports de comparaison de traitements indirecte passés en revue ici. C'est une indication de la grande puissance statistique et du long suivi nécessaires pour détecter quelque différence significative que ce soit en matière d'innocuité. Toutefois, le profil de l'aflibercept sur ce plan est semblable au profil observé dans d'autres indications.

Conclusion

Les résultats de l'étude VIBRANT appuient la conclusion voulant que l'aflibercept à la dose de 2 mg dans un volume de 0,05 ml soit supérieur au traitement laser s'agissant d'améliorer la MACV en 24 semaines dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR. Les preuves issues de deux comparaisons de traitements indirectes donnent à penser qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'aflibercept et le bévacizumab ou le ranibizumab quant à l'efficacité dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR. Toutefois, ces preuves sont éminemment incertaines, car il n'y a qu'une étude pour relier l'aflibercept aux interventions du réseau. Les preuves directes provenant de l'étude VIBRANT indiquent que les incidents indésirables les plus fréquents ont trait au mode d'administration du médicament, l'injection intravitréenne, plutôt qu'au médicament comme tel, bien que cette étude n'ait pas la puissance suffisante pour détecter des différences sur le plan des effets néfastes graves d'intérêt, l'endophtalmie et les complications cardiovasculaires.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

| Paramètre | VIBRANT | |
|--|--------------------------|-----------------|
| | Aflibercept (N = 91) | Laser (N = 90) |
| Gain de ≥ 15 lettres ETDRS la semaine 24 | | |
| N (%) | 48 (52,7) | 24 (26,7) |
| Valeur P | 0,0003 | |
| Différence moyenne de MAVC entre le début de l'étude et la semaine 24 | | |
| Moyenne initiale (ÉT) | 58,6 (11,4) | 57,7 (11,3) |
| Variation moyenne de la valeur initiale (ÉT) | 17,0 (11,88) | 6,9 (12,91) |
| Différence moyenne entre aflibercept et traitement laser (IC à 95 %) | 10,5 (7,1 à 14,0) | |
| Valeur P | < 0,0001 | |
| Variation moyenne de l'épaisseur rétinienne centrale la semaine 24 | | |
| Moyenne initiale (ÉT) | 558,9 (185,9) | 553,5 (188,1) |
| Variation moyenne de la valeur initiale (ÉT) | -280,5 (189,7) | -128,0 (195,02) |
| Différence moyenne entre aflibercept et traitement laser (IC) | -148,6 (-179,8 à -117,4) | |

SOMMAIRE DU PCEM SUR EYLEA

| Paramètre | VIBRANT | |
|--|----------------------|----------------|
| | Aflibercept (N = 91) | Laser (N = 90) |
| à 95 %) | | |
| Valeur P | < 0,0001 | |
| Variation moyenne du score VFQ-25 du NEI entre le début de l'étude et la semaine 24 | | |
| Moyenne initiale (ÉT) | 77,8 (15,4) | 75,6 (16,4) |
| Variation moyenne de la valeur initiale (ÉT) | 7,7 [■] | 6,3 [■] |
| Différence moyenne entre aflibercept et traitement laser (IC à 95 %) | 2,6 (-0,3 à 5,5) | |
| Valeur P | 0,0833 | |
| Abandons de traitement avant la semaine 24 | | |
| N (%) | 6 (6,6) | 9 (9,7) |
| Abandons de traitement avant la semaine 52 | | |
| N (%) | 18 (19,8) | 15 (16,3) |
| Incidents oculaires indésirables graves tout au long de l'étude (52 semaines) | | |
| N (%) | 1 (1,1) | 0 (0,0) |
| Incidents systémiques indésirables graves tout au long de l'étude (52 semaines) | | |
| N (%) | 6 (6,6) | 7 (7,6) |
| ACEI au long de l'étude (52 semaines) | | |
| N (%) | 4 (4,4) | 0 (0,0) |

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; ÉT = écart type; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IC = intervalle de confiance; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée; OBVR = occlusion d'une branche veineuse rétinienne; VFQ-25 du NEI = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25.

Source : Campochiaro 2015¹⁰, Clark 2016¹¹ et rapports d'étude clinique^{12,13}