



## COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

### **Aflibercept (Eylea – Bayer inc.)**

#### **Nouvelle indication : œdème maculaire secondaire à l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne**

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de rembourser l'aflibercept dans le traitement de l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR) sous réserve des critères cliniques et de la condition ci-dessous :

#### **Critères cliniques**

1. Traitement réservé au patient qui ne répond pas au bévacizumab, qui subit un accident thromboembolique à l'instauration du bévacizumab ou qui présente un haut risque d'accident cardiovasculaire.
2. Cessation du traitement en l'absence d'amélioration d'importance clinique en 24 semaines.

#### **Condition**

1. Dans cette indication, l'aflibercept devrait être plus économique que le ranibizumab pour les régimes d'assurance médicaments.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. L'examen thérapeutique de l'ACMTS portant sur les antagonistes du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) dans le traitement d'affections rétinienne ne décèle pas de différence notable entre l'aflibercept, le ranibizumab et le bévacizumab quant à l'efficacité et à l'innocuité dans le traitement de l'occlusion veineuse rétinienne, et le passage d'un anti-VEGF à un autre est fréquent dans la pratique clinique.
2. Les résultats de l'essai clinique randomisé, à double insu et comparatif avec placebo VIBRANT indiquent que l'aflibercept est plus efficace que la thérapie au laser dans la prise en charge de l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR.
3. Les résultats de la comparaison de traitements indirecte présentée par le fabricant laissent entrevoir que l'aflibercept est aussi efficace que le ranibizumab et le bévacizumab dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR.
4. Rien de probant ne dit que le médicament est efficace passées 24 semaines chez le patient qui n'a pas répondu initialement.
5. Selon les prix courants et à la même fréquence d'injection, l'aflibercept coûte moins cher que le ranibizumab, mais plus cher que le bévacizumab.

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

### À souligner :

1. Des régimes d'assurance médicaments publics ne remboursent pas le bécacizumab dans le traitement d'affections rétinienne, y compris l'OBVR.
2. La réponse thérapeutique insuffisante s'entend de l'absence d'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) en trois mois ou une amélioration de la MAVC en six mois inférieure à 15 lettres du tableau de lettres Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) par rapport au nombre de lettres lues avant le traitement.
3. La personne à haut risque d'incidents cardiovasculaires indésirables est celle qui présente des signes cliniques d'athérosclérose, celle qui a subi déjà un infarctus du myocarde, celle qui a subi une intervention de revascularisation coronarienne ou artérielle et celle qui a des antécédents de maladie vasculaire cérébrale (y compris l'accident vasculaire cérébral [AVC] ischémique transitoire) ou d'artériopathie périphérique.
4. L'aflibercept doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans l'injection intravitréenne.
5. Les régimes d'assurance médicaments devraient étudier des moyens de réduire au minimum le gaspillage dans l'utilisation des flacons d'aflibercept à usage unique.

### Contexte :

Santé Canada a autorisé l'usage de l'aflibercept dans les indications que voici :

- le traitement de la dégénérescence maculaire exsudative (forme néovasculaire) liée à l'âge;
- le traitement de l'œdème maculaire diabétique;
- le traitement de la déficience visuelle causée par l'œdème maculaire attribuable à l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR).

La présente demande d'examen porte sur l'aflibercept dans la nouvelle indication autorisée par Santé Canada, soit le traitement de la déficience visuelle causée par l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR). L'aflibercept est un antagoniste du VEGF (anti-VEGF) offert en solution à 40 mg/ml destinée à l'injection intravitréenne. La dose recommandée par Santé Canada est de 2 mg (flacon à usage unique).

### Historique de l'examen du médicament

Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) a examiné l'aflibercept dans les indications de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, de l'œdème maculaire diabétique et de l'occlusion de la veine centrale de la rétine et a recommandé de le rembourser dans ces cas sous réserve de critères cliniques et de la condition voulant qu'il soit plus économique que le ranibizumab. L'examen le plus récent est celui effectué dans le cadre de l'examen thérapeutique de l'ACMTS portant sur les anti-VEGF dans le traitement d'affections rétinienne. À la lumière de cet examen thérapeutique, le CCEM a formulé plusieurs recommandations qui font l'objet d'un rapport. Il a notamment recommandé que le bécacizumab soit le traitement anti-VEGF de préférence en première intention dans la prise en charge de l'occlusion veineuse rétinienne; le ranibizumab et l'aflibercept sont des options de rechange si le bécacizumab s'avère inefficace ou s'il entraîne un accident thromboembolique ainsi que chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

### Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné le précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'essais cliniques de phase III et d'essais cliniques transmis par le fabricant, que Santé Canada

considère comme des études pivots, évaluant les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'aflibercept en solution à 40 mg/ml dans le traitement de la déficience visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne; une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant; une analyse documentaire et une critique des preuves issues de comparaisons de traitements indirectes; l'examen thérapeutique des anti-VEGF dans le traitement des affections rétinienne effectués par l'ACMTS en 2016; les observations transmises déjà par des groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

### **Observations de patients**

L'ACMTS n'a pas reçu de commentaires de groupes de défense des intérêts de patients dans le cadre de cette demande d'examen. Les examinateurs de l'ACMTS chargés de l'examen clinique ont synthétisé les observations transmises par des groupes de patients lors de l'examen de l'aflibercept dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique et dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion de la veine centrale de la rétine.

### **Essais cliniques**

La revue systématique du PCEM couvre un essai clinique de phase III, randomisé et comparatif dont les participants sont des adultes aux prises avec une déficience visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne. Les 183 patients 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.

### **Paramètres d'intérêt**

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- le nombre de patients ayant gagné 15 lettres ou plus d'acuité visuelle (MAVC) selon le tableau ETDRS;
- la différence moyenne entre la MAVC initiale et la MAVC au terme de l'étude;
- la qualité de vie;
- les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.

### **Efficacité**

L'étude VIBRANT démontre que la proportion de patients qui gagnent  $\geq 15$  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 ( $p < 0,0001$ ). 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).

### **Effets néfastes**

Dans l'essai clinique VIBRANT, les incidents indésirables graves sont semblables dans les groupes de l'aflibercept et du traitement laser. Les principales complications graves que peut entraîner le traitement anti-VEGF tiennent au risque accru en théorie d'incidents cardiovasculaires et à 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.

### **Preuves issues de comparaisons de traitements indirectes**

Les examinateurs ont évalué d'un œil critique la comparaison de traitements indirecte transmise par le fabricant et la comparaison de traitements indirecte publiée relevée lors de la recherche documentaire. Les preuves de nature indirecte provenant de ces deux comparaisons 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 de l'efficacité ou de l'innocuité, mais cette conclusion est hautement incertaine.

### **Coût et rentabilité**

Au prix indiqué de 1 418 \$ la dose (même prix que celui indiqué sur la liste des médicaments du Programme de médicaments de l'Ontario), l'aflibercept coûte moins cher que le ranibizumab (1 575 \$ la dose), mais ces deux médicaments coûtent plus cher que le bévacizumab (environ 40 \$ la dose).

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare l'aflibercept au ranibizumab dans l'horizon temporel de deux ans et la perspective d'un système de santé public. Les calculs tiennent compte seulement du coût d'acquisition et du coût d'administration des médicaments, ainsi que du coût du monitoring. Le choix des analyses se fonde sur les résultats d'une métaanalyse en réseau inédite comparant l'aflibercept, le ranibizumab, le bévacizumab, la dexaméthasone, la triamcinolone et le laser dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR. Deux analyses principales sont effectuées. L'analyse inspirée d'essais cliniques reprend le nombre d'injections moyen d'aflibercept (9,0 injections) de l'an un de l'essai clinique VIBRANT d'un an et de ranibizumab (8,4 injections) de l'essai clinique BRAVO d'un an; le nombre d'injections moyen des deux médicaments la deuxième année (2,1 injections) provient de l'étude de prolongation HORIZON examinant le ranibizumab. L'analyse axée sur la fréquence d'administration équivalente postule que le nombre d'injections total en deux ans sera de 12 pour les deux médicaments, soit 9 injections la première année et 3 la deuxième année. Les deux analyses supposent un total de 15 consultations de monitoring pour l'aflibercept et de 24 pour le ranibizumab, selon l'interprétation du fabricant quant au monitoring du traitement conforme aux modalités d'instauration et de prolongation recommandées dans la monographie.

De l'avis du fabricant, le recours à l'aflibercept de préférence au ranibizumab se traduit par des économies allant de 1 243 \$ à 2 376 \$ par patient, selon la fréquence d'administration, dans une période de deux ans. Si l'on tient pour acquis que les médicaments sont équivalents sur les plans de l'efficacité, de l'innocuité et de la fréquence d'administration, le PCEM dans ses propres analyses estime que les économies découlant de l'utilisation de l'aflibercept iront de 1 600 \$ à 2 000 \$ par patient (pour 10 et 12 injections respectivement) dans les deux premières années comparativement au ranibizumab, mais que l'aflibercept coûterait de 13 000 \$ à 16 000 \$ de plus que le bévacizumab.

### **Membres du CCEM :**

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### **Le 18 mai 2016 :**

**Absences :** aucune

**Conflits d'intérêts :** aucun

### **Le 20 juillet 2016 :**

**Absences :** aucune

**Conflits d'intérêts :** aucun

### **À propos du présent document :**

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de défense des intérêts de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a traité cette demande conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.