

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

BROLUCIZUMAB (Beovu — Novartis Pharmaceuticals Canada)

Indication : Dans le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire (forme humide) liée à l'âge.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du brolucizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire seulement si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions de remboursement

Critère d'instauration

1. Le patient doit avoir un diagnostic de DMLA néovasculaire légère à modérée et n'avoir jamais reçu de traitement.

Critères d'arrêt

L'administration du brolucizumab doit être interrompue en cas de :

1. réduction de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de l'œil traité à moins de 15 lettres (absolu) lors de deux visites consécutives, cette réduction étant attribuable à la DMLA en l'absence d'autres pathologies;
2. réduction de la MAVC de 30 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale ou au meilleur score enregistré depuis le début de l'étude, car cela peut être le signe d'une faible efficacité du traitement, d'un événement indésirable, ou des deux;
3. signes de détérioration de la morphologie de la lésion lors de trois visites consécutives, malgré l'administration du traitement.

Conditions de prescription

1. Le patient doit être suivi par un ophtalmologiste.
2. L'intervalle entre l'administration des doses ne doit pas être inférieur à huit semaines.

Condition relative au prix

1. Le coût du traitement par le brolucizumab facturé au régime d'assurance médicaments ne doit pas excéder le coût du traitement le moins cher remboursé par celui-ci pour la DMLA.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Mai 2020

Longueur du rapport : 8 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par-là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Common Drug Review Confidentiality Guidelines.

BROLUCIZUMAB (BEOVU — NOVARTIS)

Indication : Dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du brolucizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire seulement si les conditions suivantes sont respectées :

Conditions de remboursement

Critère d'instauration

1. Le patient doit avoir un diagnostic de DMLA néovasculaire légère à modérée et n'avoir jamais reçu de traitement.t.

Critères d'arrêt

L'administration du brolucizumab doit être interrompue en cas de :

1. réduction de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de l'œil traité à moins de 15 lettres (absolu) lors de deux visites consécutives, cette réduction étant attribuable à la DMLA en l'absence d'autres pathologies;
2. réduction de la MAVC de 30 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale ou au meilleur score enregistré depuis le début de l'étude, car cela peut être le signe d'une faible efficacité du traitement, d'un évènement indésirable, ou des deux;
3. signes de détérioration de la morphologie de la lésion lors de trois visites consécutives, malgré l'administration du traitement.

Conditions de prescription

1. Le patient doit être suivi par un ophtalmologiste.
2. L'intervalle entre l'administration des doses ne doit pas être inférieur à huit semaines.

Condition relative au prix

1. Le cout du traitement par le brolucizumab facturé au régime d'assurance médicaments ne doit pas excéder le cout du traitement le moins cher remboursé par celui-ci pour la DMLA.

Motifs de la recommandation

1. Dans deux essais cliniques de non-infériorité, menés à double insu, avec répartition aléatoire et traitement de référence, l'essai HAWK (n = 1 082) et l'essai HARRIER (n = 743), la différence moyenne entre le brolucizumab 6 mg et l'aflibercept 2 mg en ce qui a trait au critère d'évaluation principal (la variation de la MAVC entre le début de l'étude et la 48^e semaine) est respectivement de -0,2 (IC à 95 % de -2,1 à 1,8) et de -0,7 (IC à 95 % de -2,4 à 1,0). Ce résultat se situe dans les limites de l'écart de non-infériorité. Dans l'essai HAWK, à la 48^e semaine, la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres par rapport au début du traitement, ou ayant une MAVC d'au moins 84 lettres, est plus forte avec le brolucizumab 6 mg (33,6 %) qu'avec l'aflibercept 2 mg (25,4 %). Toutefois, ces proportions sont numériquement similaires dans l'essai HARRIER, à savoir de 29,3 % avec le brolucizumab 6 mg et de 29,9 % avec l'aflibercept 2 mg. À la 48^e semaine, les proportions intraétudes et interétudes de patients ayant perdu au moins 15 lettres par rapport au score en début du traitement sont similaires : avec le brolucizumab 6 mg, les proportions sont de 6,4 % dans l'essai HAWK et de 3,8 % dans l'essai HARRIER; avec l'aflibercept, elles sont de 5,5 % dans l'essai HAWK et de 4,8 % dans l'essai HARRIER.
2. La comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise par le promoteur comporte plusieurs limites qui conduisent à des résultats peu concluants quant à l'efficacité du brolucizumab par rapport à celle du ranibizumab et du bévacizumab. Ces limites sont notamment : le manque de données sur certains éléments d'information (comme les valeurs relatives au critère d'information de déviance, la représentation graphique des caractéristiques initiales dans les essais, les résultats du modèle à effets aléatoires); l'importante hétérogénéité de certaines caractéristiques initiales (plus particulièrement, la variation des valeurs

de l'épaisseur de la rétine); le manque d'uniformité dans la méthode d'évaluation de l'épaisseur de la rétine; la faible connexion entre l'essai sur le brolucizumab et le reste du réseau (comme en témoigne l'amplitude des intervalles de crédibilité).

3. Le réexamen par l'ACMTS d'un modèle cout/utilité soumis par le fabricant montre qu'au prix indiqué, le brolucizumab n'est probablement pas avantageux, avec un cout par année de vie ajustée selon la qualité (AVAQ) de 583 404 \$. Les résultats sont influencés par l'inclusion du bévaccizumab à titre de comparateur dans le modèle.

Points de discussion

- Le CCEM s'est penché sur le fait que les études disponibles qui appuient l'efficacité et l'innocuité du brolucizumab ne portent que sur des patients atteints d'une DMLA néovasculaire légère à modérée n'ayant jamais reçu de traitement. En conséquence, l'efficacité et l'innocuité du brolucizumab demeurent inconnues chez les patients ayant déjà reçu un antagoniste du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV).
- Dans les essais cliniques, les résultats relatifs à la fréquence des injections de brolucizumab comportent plusieurs limites pouvant restreindre la possibilité de généraliser des résultats à la pratique clinique. Dans la monographie approuvée par Santé Canada, la décision de la fréquence des injections (toutes les huit semaines ou toutes les douze semaines) est confiée au jugement clinique de l'ophtalmologiste traitant.
- Le corpus de données probantes relatives à l'efficacité et à l'innocuité du brolucizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire ne comprend actuellement pas de comparaisons directes entre l'efficacité et l'innocuité du brolucizumab et celles d'autres traitements antagonistes du FCEV remboursés pour la DMLA néovasculaire. Quant aux données probantes indirectes, elles comportent un degré élevé d'incertitude.
- Il y a insuffisance de données comparatives pour juger de l'efficacité et de l'innocuité du brolucizumab au-delà de la 96^e semaine.

Contexte

Le brolucizumab est homologué par Santé Canada dans le traitement de la DMLA néovasculaire. Il s'agit d'un segment d'anticorps Fv monocaténaire monoclonal humanisé dirigé contre le FCEV humain. Il est offert en seringue préremplie à usage unique pour injection intravitréenne. La dose approuvée par Santé Canada est de 6 mg (0,05 ml) administrés par injection intravitréenne toutes les quatre semaines pour les trois premières doses. Par la suite, le médecin peut choisir d'administrer une injection toutes les douze semaines aux patients sans signes d'activité de la maladie, ou une injection toutes les huit semaines aux patients dont la maladie est active.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique d'essais cliniques randomisés (ECR) sur le brolucizumab, une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le promoteur et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également tenu compte de l'avis et des commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge, et des commentaires de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

- L'ACMTS a reçu un document collaboratif préparé par les organismes suivants : Vaincre la cécité Canada (VCC), le Conseil canadien des aveugles, la Fondation INCA et Réadaptation en déficience visuelle Canada. Les points de vue des patients ont été recueillis par sondage auprès de 97 patients atteints de DMLA néovasculaire et de 60 patients atteints de DMLA sèche. Ce qui suit est un résumé des principales observations soumises par les groupes de patients : la DMLA est reconnue comme étant la principale cause de la perte de vision chez les personnes de plus de 50 ans; les patients atteints de DMLA néovasculaire sont particulièrement inquiets des effets négatifs que la perte de la vision centrale a sur tous les aspects de la vie quotidienne, dont la capacité de lire, de conduire, d'interagir avec les autres, de distinguer les visages, de s'orienter dans les lieux publics, de voyager,

de cuisiner et d'effectuer des tâches ménagères. Dans le sondage réalisé auprès des patients, l'âge moyen des répondants atteints de DMLA néovasculaire était de 78 ans et la perte d'autonomie peut nuire grandement à la qualité de vie à cet âge.

- La plupart des patients déclarent être satisfaits de l'efficacité des choix actuels de traitement.
- La plupart des patients expriment une préférence pour les traitements d'administration moins fréquente.
- Beaucoup de patients ayant une perte de vision ont un accès limité au transport pour recevoir leurs traitements, un problème particulièrement complexe pour les personnes qui vivent dans des régions sans grand centre de soins.
- Les patients souhaitent que le brolucizumab permette de réduire le nombre de séances d'injections.

Essais cliniques

La revue systématique couvre deux essais cliniques de non-infériorité de phase III multicentriques, à groupes parallèles, à double insu, avec répartition aléatoire et traitement de référence menés auprès de patients atteints de DMLA néovasculaire : l'essai HAWK (n = 1 082) et l'essai HARRIER (n = 743). Chacun des essais s'échelonnait sur 96 semaines. Dans l'essai HAWK, 1 082 patients atteints de DMLA néovasculaire ont été répartis aléatoirement selon un ratio de 1:1:1 dans l'un des trois groupes d'intervention : le brolucizumab 3 mg, le brolucizumab 6 mg, ou l'aflibercept 2 mg. Dans l'essai HARRIER, 743 patients atteints de DMLA néovasculaire ont été répartis aléatoirement selon un ratio de 1:1 dans l'un des deux groupes d'intervention : le brolucizumab 6 mg ou l'aflibercept 2 mg. Tous les patients ont reçu trois doses de mise en charge au moyen d'injections intravitréennes mensuelles, suivies de doses d'entretien toutes les douze semaines dans le cas du brolucizumab et toutes les huit semaines dans le cas de l'aflibercept. Les patients qui recevaient du brolucizumab toutes les douze semaines pouvaient voir la fréquence de leurs injections changer de façon permanente à huit semaines si un chercheur décelait la présence d'activité continue de la maladie selon des critères préétablis.

Les études HAWK et HARRIER comportent certaines limites, notamment : le manque de stratification par région géographique, l'ajustement en raison de comparaisons multiples (HARRIER), et un risque de dévoilement du traitement attribué en raison du recours à une injection placebo et du fait que le médecin pratiquant l'injection sait ce qu'elle contient. Par ailleurs, la possibilité de généraliser les résultats se limite à une population de patients n'ayant jamais reçu de traitement. Aussi, l'applicabilité des résultats indiquant la proportion de patients qui reçoivent un traitement toutes les huit semaines ou toutes les douze semaines peut être limitée dans la pratique en raison du manque de validation de l'outil d'évaluation de l'activité de la maladie, et de l'usage courant d'un protocole d'augmentation structurée et graduelle de l'intervalle entre les doses I dans la pratique clinique. En dernier lieu, il y a absence de données probantes directes comparant le brolucizumab au ranibizumab ou au bévacizumab.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM s'est penché sur les suivants : la variation, par rapport à la valeur initiale, de la MAVC mesurée à la 48^e et à la 96^e semaine d'après le score de lettres à l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* [étude sur le traitement précoce de la rétinopathie diabétique]); la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres à l'échelle ETDRS à la 48^e et à la 96^e semaine; la variation, par rapport à la valeur initiale, de l'épaisseur de la rétine mesurée à la 48^e et à la 96^e semaine; la qualité de vie liée à la santé (QVLS) mesurée au moyen du score composé du questionnaire *Visual Function Questionnaire* (questionnaire sur le fonctionnement visuel [VFQ-25]). Le Comité a également examiné le critère d'évaluation relatif au délai d'introduction de la séquence d'administration du médicament toutes les huit semaines chez les patients recevant le brolucizumab. Dans les essais HAWK et HARRIER le critère d'évaluation principal est la variation, par rapport à la valeur initiale, de la MAVC mesurée à la 48^e semaine.

- Le tableau de lettres de l'ETDRS se compose d'une série de lignes de cinq lettres d'égale difficulté de lecture dans une même ligne. Les lettres sont séparées d'un espace standard entre elles et entre les lignes, pour un total de 14 lignes (70 lettres). Le score de lettres à l'échelle ETDRS peut être calculé quand au moins 20 lettres peuvent être lues correctement à 4,0 mètres. Le score de lettres de l'acuité visuelle est égal au nombre total de lettres lues correctement à 4,0 mètres plus 30. Une perte ou un gain de trois lignes (15 lettres) est considéré comme une variation de degré modéré et est couramment utilisé comme critère d'évaluation dans les essais cliniques.

- Le questionnaire sur le fonctionnement visuel (VFQ) du *National Eye Institute* (NEI [l'institut national de l'œil]) a été élaboré pour mesurer la qualité de vie ayant trait à la vision. Le VFQ-25 comprend 25 éléments touchant 11 concepts (ou sous-échelles) liés à la vision, en plus d'un élément unique portant sur la santé en général. Les réponses à chaque élément sont converties en un chiffre sur une échelle allant de 0 à 100, où 0 représente le pire état possible et 100, le meilleur état possible. À l'intérieur de chaque concept, on calcule la moyenne des réponses aux éléments pour obtenir 12 scores de sous-échelle. La moyenne des scores de sous-échelle représente le score composé global. La détermination de ce qui constitue une variation cliniquement significative du score au questionnaire VFQ-25 est corrélée avec l'acuité visuelle. Une variation de trois lignes (15 lettres) dans l'acuité visuelle est utilisée comme critère d'évaluation d'intérêt dans les essais cliniques, et les variations correspondantes dans le questionnaire VFQ-25 sont proposées comme critère d'évaluation cliniquement significatif. Sur la base d'une corrélation avec la variation de 15 lettres à l'échelle ETDRS évaluée dans des essais cliniques antérieurs sur l'œdème maculaire, on suggère qu'une différence cliniquement significative corresponde à une valeur de score composé du questionnaire VFQ-25 de 7,35 à 8,18 points.

Efficacité

Dans les deux études, la différence entre les groupes de traitement est dans les limites de l'écart de non-infériorité. Dans l'essai HAWK, la différence moyenne entre le groupe du brolucizumab 6 mg et le groupe de l'aflibercept 2 mg est de -0,2 (IC à 95 % de -2,1 à 1,8). Dans l'essai HARRIER, elle est de -0,7 (IC à 95 % de -2,4 à 1,0). Les analyses de sensibilité soumises par le promoteur montrent des résultats similaires au scénario de référence. Les résultats à la 96^e semaine indiquent que l'amélioration notée à la 48^e semaine se maintient. Dans l'essai HAWK, à la 48^e semaine, la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres par rapport au score initial, ou qui ont une MAVC d'au moins 84 lettres, est plus grande pour le brolucizumab 6 mg (33,6 %) que pour l'aflibercept 2 mg (25,4 %). Toutefois, ces résultats sont similaires entre les deux groupes dans l'essai HARRIER, à hauteur de 29,3 % pour le brolucizumab 6 mg et de 29,9 % pour l'aflibercept 2 mg. Par ailleurs, à la 48^e semaine, les proportions intraétudes et interétudes de patients ayant perdu au moins 15 lettres par rapport au début du traitement sont similaires. Pour le brolucizumab 6 mg, la proportion est de 6,4 % dans l'essai HAWK et de 3,8 % dans l'essai HARRIER; pour l'aflibercept, on parle de 5,5 % et de 4,8 %.

Dans l'essai HAWK, à la 48^e semaine, des critères d'évaluation d'ordre anatomique portant sur l'épaisseur de la rétine et la proportion de patients présentant des liquides intrarétinien et sous-rétiniens indiquent la présence d'améliorations statistiquement importantes chez les patients traités avec le brolucizumab 6 mg en comparaison de l'aflibercept. Ces résultats sont appuyés numériquement par l'essai HARRIER. D'autres critères d'évaluation indiquent des résultats intraétudes et interétudes numériquement similaires, dont le score composé calculé d'après le questionnaire VFQ-25.

Au terme de la première année, presque la moitié des patients assignés aléatoirement au brolucizumab étaient passés à une administration d'injection toutes les huit semaines. En majorité, ce changement a été fait à la 16^e et à la 20^e semaine.

Effets néfastes (innocuité)

- Dans l'essai HAWK, 61,1 % des patients sous brolucizumab 6 mg ont subi au moins un événement indésirable oculaire, tandis que ce fut le cas de 55,8 % des patients sous aflibercept. Dans l'essai HARRIER, 47,0 % des patients sous brolucizumab ont subi au moins un événement indésirable oculaire, comparativement à 47,7 % des patients sous aflibercept.
- Dans l'essai HAWK, 3,3 % des patients sous brolucizumab 6 mg ont subi au moins un événement indésirable oculaire grave, en comparaison de 1,4 % des patients sous aflibercept. Dans l'essai HARRIER, 3,5 % des patients sous brolucizumab ont subi au moins un événement indésirable oculaire grave, tandis que ce fut le cas de 1,6 % des patients sous aflibercept.
- Au total, 3,1 % et 3,5 % des patients des groupes avec brolucizumab ont interrompu définitivement leur traitement dans les essais HAWK et HARRIER, respectivement. En ce qui a trait aux patients des groupes sous aflibercept, ce sont respectivement 3,3 % et 1,6 % des participants qui ont interrompu définitivement leur traitement.
- Une plus grande proportion de patients sous brolucizumab que sous aflibercept ont présenté des événements indésirables liés à des inflammations de l'œil.

Comparaisons de traitements indirectes

Une comparaison de traitements indirecte (CTI) a été fournie par le promoteur et incluse dans le présent examen. Aucune autre CTI n'a été recensée dans la documentation. Le promoteur a effectué une métaanalyse en réseau (MR) pour comparer l'efficacité du brolucizumab à celle d'autres antagonistes du FCEV chez les patients atteints de DMLA néovasculaire. Les auteurs de la CTI soumise ont utilisé une approche Bayésienne selon la technique de simulation de Monte-Carlo par chaînes de Markov. Des lois à *priori* non informatives ont été choisies pour réaliser l'analyse. En ce qui a trait au critère d'évaluation de la MAVC au terme d'un an, les auteurs ont analysé 21 essais cliniques selon un modèle à effets fixes.

Dans les CTI, le brolucizumab 6 mg une fois toutes les douze ou huit semaines s'est avéré significativement meilleur que le placebo. La comparaison entre le brolucizumab 6 mg et tous les autres comparateurs incluait un effet nul (zéro) dans l'intervalle de crédibilité (ICr) à 95 %. De plus, plusieurs comparaisons comportaient de larges ICr. En ce qui a trait à la MAVC au terme de deux ans, le réseau était beaucoup moins riche qu'au terme d'un an : il comportait neuf essais. Comme dans les résultats après un an, le brolucizumab s'est avéré significativement meilleur que le placebo au terme de deux ans. Toutefois, les larges ICr étaient plus importants dans les résultats au terme de deux ans qu'au terme d'un an. En ce qui a trait à l'épaisseur de la rétine au terme d'un an, les auteurs ont analysé 18 essais comparatifs randomisés selon un modèle à effets fixes. Les résultats indiquent que le brolucizumab s'est avéré significativement meilleur que tous les comparateurs, sauf le ranibizumab 0,5 mg administré au besoin en augmentant l'intervalle entre les doses et comportant une phase de mise en charge, et le brolucizumab 3 mg une fois toutes les douze semaines ou une fois toutes les huit semaines. Cependant, dans tous ces résultats, les ICr sont particulièrement grands. En ce qui concerne le terme de deux ans, les auteurs ont analysé huit essais dont les résultats ont des ICr plus grands qu'au terme d'un an, et des résultats nuls inclus dans les comparaisons qui étaient significatifs dans l'analyse au terme d'un an.

Les limites de la CTI du promoteur sont notamment : le manque de données sur certains éléments d'information (comme les valeurs relatives au critère d'information de déviance, la représentation graphique des caractéristiques initiales dans les essais, les résultats du modèle à effets aléatoires); l'importante hétérogénéité de certaines caractéristiques initiales (plus particulièrement, la variation des valeurs de l'épaisseur de la rétine et le manque d'uniformité dans la méthode d'évaluation de celle-ci); le manque d'évaluation des incohérences; la faible connexion entre le brolucizumab et le reste du réseau, avec une seule étude contribuant de façon directe au réseau (comme en témoigne aussi l'amplitude des intervalles de crédibilité). Ces limites posent des problèmes importants dans la formulation d'une décision définitive sur la validité de résultats devant éclairer la pratique clinique.

Cout et rapport cout/efficacité

Le brolucizumab est offert en seringue préremplie contenant 120 mg de brolucizumab/ml de solution, au prix de 1 418 \$ par seringue. La dose recommandée est de 6 mg administrés par injection intravitréenne toutes les quatre semaines pour les trois premières doses et toutes les douze semaines par après. Le cout d'achat annuel du brolucizumab par patient est de 8 508 \$ la première année et de 5 672 \$ les années suivantes.

Le promoteur a soumis une analyse cout/utilité comparant le brolucizumab comme traitement initial de la DMLA néovasculaire à l'aflibercept et au ranibizumab. À la demande de l'ACMTS, un modèle économique incluant le bécavizumab a été fourni. L'analyse du promoteur adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans un horizon temporel couvrant la vie entière. L'analyse pharmacoéconomique repose sur un modèle de Markov qui comprend treize états de santé mutuellement exclusifs dont six états de santé séparés selon le degré de MAVC dans un seul œil pour les patients « en traitement » et « sans traitement ». La MAVC a été mesurée par le score de lettres à l'échelle ETDRS. Tous les patients sont entrés dans le modèle en tant que patients « en traitement » (distribution tirée des essais HAWK et HARRIER) et pouvaient vivre par la suite l'un des cinq scénarios suivant : 1) la conservation de l'état de santé de départ par rapport à la MAVC; 2) la variation d'un état de santé par rapport à la MAVC (un score de lettres de l'échelle ETDRS inférieur ou supérieur); 3) la variation de deux états de santé par rapport à la MAVC; 4) l'arrêt du traitement et le passage au statut « sans traitement »; 5) la mort, quel que soit l'état de santé antérieur. Les effets relatifs des traitements (la variation moyenne de la MAVC) pour tous les traitements inclus dérivent de la MR fournie par le promoteur et dans laquelle le traitement de référence est l'aflibercept. Dans le scénario de référence du promoteur, le brolucizumab domine à la fois l'aflibercept et le ranibizumab (couts moindres et nombre d'AVAQ supérieur).

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Le bévacizumab est exclu du modèle économique de référence du promoteur; cependant, étant donné que nombre de régimes publics d'assurance médicaments remboursent ce médicament pour la DMLA néovasculaire, l'ACMTS le considère comme un comparateur approprié.
- Les taux d'arrêt de traitement varient entre les inhibiteurs antagonistes du FCEV selon les données de la MR fournie par le promoteur; cependant, en se basant sur l'avis des experts cliniques consultés pour cet examen, l'ACMTS considère que des valeurs de taux d'arrêt égaux sont plus appropriées.
- Les coûts associés à la perte de vision sont surestimés, car il n'est pas certain que ces coûts comprennent seulement ceux associés au système de santé (dans la perspective de l'analyse) et qu'ils représentent adéquatement les coûts spécifiques à la DMLA néovasculaire.
- L'analyse suppose que l'effet du traitement se maintient au-delà de trois années. L'ACMTS juge que cette hypothèse est manifestement optimiste et est associée à de l'incertitude compte tenu du manque de données à long terme.
- Le promoteur inclut les cas de mortalité ajustée selon la perte de vision; cependant, ceux-ci n'ont pas été intégrés de manière appropriée dans le modèle économique et les résultats de l'étude utilisés pour calculer les estimations de taux de mortalité peuvent ne pas être applicables aux populations des essais HAWK ou HARRIER, ce qui ajoute de l'incertitude à la valeur des résultats relatifs au rapport coût/efficacité.
- Les critères de changement et d'arrêt de traitement n'ont pas été analysés dans le modèle économique, ce qui limite les conclusions que l'on peut tirer pour soutenir la prise de décisions en matière de remboursement et la pratique clinique.

Pour pallier les limites relevées, l'ACMTS a effectué de nouvelles analyses en ajoutant le bévacizumab comme biosimilaire dans le scénario de référence révisé, en appliquant des taux d'arrêt de traitement égaux, en ajustant les coûts de la perte de vision et en appliquant un effet de traitement homogène pour ce qui est de l'extrapolation à long terme. L'ACMTS n'a pu évaluer l'effet des différents critères d'arrêt de traitement et de certaines limites structurales du modèle.

Selon les analyses séquentielles effectuées sur le scénario de référence de l'ACMTS, le rapport coût/efficacité différentiel du brolocizumab comparativement à celui du bévacizumab est de 583 404 \$ par AVAQ. Le brolocizumab est plus avantageux que le ranibizumab (engendre un plus grand nombre d'AVAQ et à moindre coût). Par ailleurs, le rapport coût/efficacité différentiel séquentiel de l'aflibercept en comparaison de celui du brolocizumab est de 2 862 068 \$ par AVAQ. Au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ, une réduction de prix de 85 % est nécessaire pour que le brolocizumab soit considéré comme rentable en comparaison du bévacizumab. Si ce dernier n'était pas disponible, le brolocizumab ne nécessiterait aucune réduction de prix.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 15 avril 2020

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun