



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

AFLIBERCEPT

(Eylea — Bayer inc.)

Indication : l'œdème maculaire diabétique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'aflibercept sur la liste des médicaments couverts dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) sous réserve des conditions ci-dessous :

Condition :

- Couverture selon les mêmes modalités que le ranibizumab.
- Dans le traitement de l'OMD, l'aflibercept devrait être plus économique que le ranibizumab pour les régimes d'assurance médicaments.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu, les études VIVID (N = 270) et VISTA (N = 310), démontrent que l'aflibercept est supérieur à la photocoagulation au laser dans l'amélioration de l'acuité visuelle des personnes atteintes d'OMD.
2. Au prix indiqué de 1 418 \$ le flacon, le traitement par l'aflibercept est moins coûteux à première vue que le traitement par le ranibizumab (1 575 \$ le flacon); toutefois, l'étendue de l'économie varie selon la fréquence d'administration.

Contexte :

L'aflibercept est un antagoniste du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) indiqué dans le traitement de l'OMD, de la dégénérescence maculaire exsudative (forme néovasculaire) liée à l'âge et de la déficience visuelle causée par l'œdème maculaire attribuable à l'occlusion de la veine centrale de la rétine. Le présent examen du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) porte sur le médicament dans le traitement de l'OMD.

L'aflibercept est offert en flacons à usage unique contenant 0,278 ml de solution, ce qui permet de prélever 0,05 ml renfermant 2 mg. La monographie recommande une dose de 2 mg (0,05 ml) en injection intravitréenne une fois par mois (toutes les quatre semaines) pendant les cinq premiers mois et tous les deux mois (huit semaines) par la suite, dans le traitement de l'OMD.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : un examen méthodique d'ECR à double insu et d'études pivots, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux. Il a également examiné les constatations d'un ECR multicentrique entrepris par le Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRN) et parrainé par les National Institutes of Health, qui compare l'aflibercept, le bévacizumab et le ranibizumab sous les angles de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement de l'OMD. Lorsque les résultats de cet ECR ont été publiés, le PCEM en avait terminé avec sa recherche documentaire; néanmoins, la version définitive du rapport d'examen clinique du PCEM fait état des principaux constats de l'étude à propos de l'efficacité et de l'innocuité des médicaments examinés, des résultats que le Comité a pris en considération dans ses délibérations.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les personnes atteintes d'OMD accusent une perte de vision qui entrave le fonctionnement courant et altère la qualité de vie. Elles risquent de ne plus être capables d'occuper un emploi, de conduire ou de lire à moins que ce ne soit écrit en gros caractères. Elles doivent souvent faire appel à des aidants qui les conduisent aux rendez-vous, les accompagnent pour faire les courses ou les aident dans les tâches ménagères ou la préparation des repas. De plus, le risque de blessures est accru pour elles.
- La perte de vision a des répercussions sociales et émotionnelles, elle peut entraîner la dépression, un sentiment d'isolement, une perte d'autonomie et la crainte d'une cécité éventuelle. Dans bien des cas, la dynamique familiale change au fur et à mesure que le patient devient plus dépendant de son entourage.
- Les options thérapeutiques offertes dans le traitement de l'OMD se résument au laser ou à un traitement médicamenteux en injection (ranibizumab, par exemple). Il serait utile que les patients aient à leur disposition d'autres options d'usage autorisé par Santé Canada dans cette indication au cas où l'un des traitements causerait des réactions indésirables ou ne serait pas disponible.
- Aux yeux des patients, le traitement par l'aflibercept nécessitera moins d'injections que le traitement par le ranibizumab, un aspect important pour beaucoup de patients.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM porte sur deux ECR multicentriques de devis identique, à double insu, à double placebo et comparatifs avec traitement de référence : les études VIVID (N = 270) et VISTA (N = 310). Dans les deux essais cliniques, les participants sont répartis de manière aléatoire dans l'un ou l'autre de 3 groupes d'intervention : l'aflibercept à la dose de 2 mg toutes les 4 semaines, l'aflibercept à la dose de 2 mg toutes les 8 semaines après les 5 premières doses aux semaines 0, 4, 8, 12 et 16 et la photocoagulation au laser. Le PCEM s'en tenant à la posologie recommandée par Santé Canada ne s'est pas attardé aux données sur l'aflibercept à la dose de 2 mg toutes les 4 semaines. À compter de la semaine 24, les participants pouvaient être soumis à un autre traitement (de rattrapage) si l'acuité visuelle diminuait conformément aux critères préétablis. Les deux études se poursuivent pendant trois ans. Le principal paramètre d'intérêt étant la variation de l'acuité visuelle au terme de

52 semaines, les résultats dont il est question ici sont issus des données sur la première année de traitement.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- L'acuité visuelle mesurée au tableau de lettres Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) — le tableau présente les lettres en lignes de cinq de même difficulté séparées d'un espace standard sur la ligne et entre les lignes. L'évaluation s'effectue comme suit :
 - La variation de la meilleure acuité visuelle avec correction (MAVC) selon le score ETDRS du début de l'étude à la semaine 52.
 - La proportion de patients ayant perdu 15 lettres ou plus au tableau ETDRS.
 - La proportion de patients ayant gagné 15 lettres ou plus au tableau ETDRS.
- La proportion d'yeux présentant une amélioration de deux paliers selon le score Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS), échelle ETDRS, à la semaine 52. L'échelle comporte 13 paliers graduels de caractéristiques photographiques établies pour déterminer la gravité de la rétinopathie diabétique, qui peut aller de l'absence de rétinopathie à l'hémorragie grave du vitré.
- La variation de l'épaisseur rétinienne centrale (ÉRC) — La variation de l'épaisseur du champ circulaire autour de la fovéa dans un rayon de 1 mm, mesurée par tomographie par cohérence optique (TCO).
- Le questionnaire sur le fonctionnement visuel (VFQ-25) du National Eye Institute (NEI) — Questionnaire de 25 items portant sur 11 concepts ayant trait à la vision, comportant un volet (1 élément) sur la santé en général. La gamme de scores va de 0 (pire état possible) à 100 (meilleur état possible).
- Les incidents indésirables graves, l'ensemble des incidents indésirables, les incidents indésirables oculaires et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Le principal critère d'évaluation consiste en la variation de la MAVC exprimée par l'écart de nombre de lettres lues au tableau ETDRS au terme de 52 semaines de traitement par l'aflibercept à raison de 2 mg toutes les 8 semaines après les 5 premières injections mensuelles, par comparaison avec le traitement au laser.

- Dans les deux études, l'aflibercept se révèle statistiquement supérieur au laser du point de vue de la variation du score ETDRS. La différence moyenne par les moindres carrés (DM MC) entre l'aflibercept et le laser est de 9,1 (intervalle de confiance [IC] à 97,5 % de 6,3 à 11,8) dans l'étude VIVID et de 10,4 (IC à 97,5 % de 7,7 à 13,2) dans l'étude VISTA.
- La proportion de patients qui gagnent ≥ 15 lettres est statistiquement plus grande dans le groupe de l'aflibercept que dans le groupe du traitement au laser tant dans l'étude VIVID (27,7 % contre 7,5 %; $P = 0,0006$) que dans l'étude VISTA (29,1 % contre 14,3 %; $P = 0,0017$). En outre, les patients ayant perdu ≥ 15 lettres sont statistiquement moins nombreux dans le groupe de l'aflibercept que dans le groupe du traitement au laser dans l'étude VIVID (0 % contre 10,6 %; $P = 0,0001$) comme dans l'étude VISTA (0,7 % contre 9,1 %; $P = 0,0007$). La différence de proportion ajustée entre l'aflibercept et le laser (études VIVID et VISTA) va comme suit :
 - Gain de ≥ 15 lettres : 24,2 % (IC à 97,5 % de 13,5 à 34,9) et 23,3 % (IC à 97,5 % de 13,5 à 33,1).
 - Perte de ≥ 15 lettres : -10,6 % (IC à 97,5 % de -16,6 à -4,6) et -8,4 % (IC à 97,5 % de -13,8 à -3,0.)

- Dans les deux études, la proportion de patients jouissant d'une amélioration de deux paliers ou plus selon l'échelle DRSS ETDRS est statistiquement plus grande dans le groupe de l'aflibercept que dans le groupe du traitement au laser : 33,3 % contre 9,1 % dans l'étude VIVID ($P < 0,0001$) et 31,1 % contre 7,8 % dans l'étude VISTA ($P < 0,0001$). La différence de proportion ajustée entre l'aflibercept et le laser est de 19,3 % (IC à 97,5 % de 6,6 à 32,1) dans l'étude VIVID et de 14,9 % (IC à 97,5 % de 4,4 à 25,4) dans l'étude VISTA.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'aflibercept et le laser quant à la variation du score total VFQ-25. La différence de variation moyenne par les moindres carrés entre l'aflibercept et le laser va comme suit :
 - VIVID : 0,80 (IC à 97,5 % de -1,9 à 3,5); $P = 0,5034$.
 - VISTA : 2,42 (IC à 97,5 % de -0,7 à 5,6); $P = 0,0844$.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients qui subissent un incident indésirable grave à tout le moins est plus grande dans le groupe du traitement au laser (3,9 % à 4,3 %) que dans le groupe de l'aflibercept (1,3 % à 2,2 %) des études VIVID et VISTA. L'hémorragie du vitré, la rétinopathie diabétique et la revascularisation rétinienne sont les incidents indésirables graves les plus fréquemment rapportés.
- La proportion de patients ayant mis un terme prématurément à leur participation à l'étude en raison d'effets indésirables va comme suit :
 - VIVID : 3,0 % du groupe de l'aflibercept et 5,9 % du groupe du traitement au laser.
 - VISTA : 1,3 % du groupe de l'aflibercept et 1,9 % du groupe du traitement au laser.
- L'incidence d'événements indésirables oculaires et d'interventions chirurgicales oculaires est plus grande numériquement dans le groupe du traitement au laser que dans le groupe de l'aflibercept dans les deux études. L'hémorragie conjonctivale, la douleur oculaire, la cataracte et les corps flottants du vitré sont les incidents indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés.

Autres études

Les participants de l'étude du DRCRN sont des adultes atteints de diabète de type 1 ou 2 dont un œil présente un OMD central, dont la MAVC d'un œil correspond à un score ETDRS allant de 78 à 24 et qui n'ont pas subi de traitement anti-VEGF dans les 12 derniers mois. Six-cent-soixante des participants de l'étude sont répartis au hasard dans un rapport 1:1:1 dans les groupes de l'aflibercept à la dose de 2 mg toutes les 4 semaines, du bécacizumab à raison de 1,25 mg toutes les 4 semaines ou du ranibizumab à la dose de 0,3 mg toutes les 4 semaines. La variation moyenne de l'acuité visuelle en un an en tenant compte de l'acuité visuelle initiale est le principal paramètre d'intérêt de l'étude. Étant donné que le bécacizumab n'est pas d'usage autorisé dans le traitement de l'OMD au Canada, le PCEM dans son examen et le CCEM dans ses délibérations s'en sont tenus aux résultats ayant trait à l'aflibercept et au ranibizumab. Voici les principales données sur l'innocuité et l'efficacité :

- L'amélioration moyenne sous l'angle des lettres ETDRS lues en un an de traitement est statistiquement plus grande chez les patients traités par l'aflibercept que chez les patients traités par le ranibizumab (13,3 lettres contre 11,2). La différence moyenne de variation de lettres ETDRS lues entre l'aflibercept et le ranibizumab est de 2,1 ($P = 0,03$).
- L'épaisseur rétinienne centrale diminue de $169 \mu\text{m} \pm 138 \mu\text{m}$ dans le groupe de l'aflibercept et de $147 \mu\text{m} \pm 134 \mu\text{m}$ dans le groupe du ranibizumab; cette épaisseur est de moins

de 250 µm dans 66 % des yeux du groupe de l'aflibercept et dans 58 % des yeux du groupe du ranibizumab.

- Il n'y a pas de différence remarquable entre les groupes d'intervention quant au taux d'incidents indésirables graves, au taux d'hospitalisation, aux décès et aux incidents cardiovasculaires majeurs.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'aflibercept et le ranibizumab dans le traitement de l'OMD (adultes) dans la perspective d'un payeur public et l'horizon temporel de 20 ans. Le modèle repose sur trois périodes aux fins d'analyse en fonction d'états de santé déterminés par l'acuité visuelle. L'estimation de la variation de l'acuité visuelle la première année se fonde sur des données d'ECR comparant l'aflibercept au traitement au laser; la vision se stabilise dans les deux années suivantes, puis elle se détériore. Les éléments d'information ayant trait à l'efficacité et à l'innocuité relatives proviennent d'une comparaison indirecte entre le ranibizumab et l'aflibercept établie par le fabricant. La fréquence d'administration du médicament est calculée selon les essais cliniques dont il est question dans la comparaison indirecte (aflibercept : 8,5 injections la première année, 5,1 la deuxième, 2,9 la troisième; ranibizumab : 8,1 injections la première année, 3,9 la deuxième année et 2,9 la troisième année); la modélisation se solde par un gain de 0,202 année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) au cout additionnel de 118 \$ pour l'aflibercept dans la période de 20 ans pour un rapport cout-utilité différentiel de 586 \$.

L'évaluation économique présentée par le fabricant est sensible à l'effet clinique comparatif estimé sur la foi de la comparaison indirecte. Bien que les résultats de cette comparaison indirecte laissent entrevoir des différences cliniques entre l'aflibercept et le ranibizumab, il n'y a pas de différence statistiquement significative sous l'angle du résultat d'intérêt dans la modélisation (probabilité de gain ou de perte ≥ 10 ou ≥ 15 lettres). Étant donné que l'incertitude règne quant au gain d'importance clinique que procure l'aflibercept comparativement au ranibizumab, l'autre méthode consiste à postuler que les deux traitements produisent le même effet et à étudier alors les couts comparatifs.

Les couts tiennent en majeure partie au cout d'acquisition du médicament (1 418 \$ pour l'aflibercept; 1 575 \$ la dose de ranibizumab, en flacons à usage unique, selon le prix connu du ranibizumab), au cout lié à l'injection (105 \$) et à la fréquence d'administration du médicament. Si l'on compare les couts du médicament et de son administration en fonction de la fréquence d'administration mentionnée dans les essais cliniques, les couts relatifs à l'aflibercept et au ranibizumab sont du même ordre (80 \$ de plus par patient traité par l'aflibercept). Si les deux médicaments étaient administrés à la même fréquence (7 doses la première année et 2 doses la deuxième année), les couts relatifs à l'aflibercept seraient moindres que ceux ayant trait au ranibizumab (économie de 1 384 \$ par patient traité par l'aflibercept en deux ans). On ne connaît pas au juste l'effet de la fréquence relative sur l'efficacité et ce que sera en réalité la fréquence d'administration relative des deux médicaments en pratique clinique.

Autres sujets de discussion :

Le Comité note que les modalités d'inscription du ranibizumab varient parmi les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 8 avril 2015

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. Les recommandations paraissent sur le site Web de l'ACMTS, chacune en une version technique et en une version en langage claire le cas échéant.

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 patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

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.