



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

AFLIBERCEPT

(Eylea — Bayer inc.)

Indication : l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion de la veine centrale de la rétine

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 secondaire à l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) sous réserve du critère clinique et de la condition ci-dessous :

Critère clinique :

- Pas de traitement à ce jour par un antagoniste du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF).

Condition :

- Dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'OVCR, l'aflibercept devrait être plus économique que le ranibizumab pour les régimes d'assurance médicaments.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR), à double insu, contre faux traitement, les études COPERNICUS (N = 188) et GALILEO (N = 171), indiquent que le traitement par l'aflibercept à raison de 2 mg toutes les 4 semaines pendant 24 semaines se révèle supérieur à l'injection du faux médicament dans l'amélioration de l'acuité visuelle de patients aux prises avec un œdème maculaire secondaire à l'OVCR.
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 VEGF indiqué dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (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'OVCR. Le présent examen du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) porte sur le médicament dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'OVCR.

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; l'intervalle d'administration ne saurait être

Programme commun d'évaluation des médicaments

plus court qu'un mois. Par contre, la monographie précise que l'intervalle peut s'allonger à trois mois au maximum selon les résultats visuels et anatomiques du traitement et que le prescripteur devrait réévaluer périodiquement la nécessité du traitement.

Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : un examen méthodique d'ECR 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.

Observations de patients

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

- La perte de vision associée à l'OVCR entrave le fonctionnement courant et altère la qualité de vie. Les malades 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. Ils 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 eux.
- 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'œdème maculaire secondaire à l'OVCR 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 couvre deux études : GALILEO (N = 171) et COPERNICUS (N = 188). Ce sont deux essais cliniques multicentriques, randomisés, à double insu, comparatifs avec faux traitement, conçus pour évaluer la supériorité de l'aflibercept sur l'injection de faux médicament dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'OVCR. L'étude GALILEO est un ECR de 76 semaines, comportant 2 groupes, qui se déroule dans 10 pays d'Europe et d'Asie-Pacifique. L'étude COPERNICUS est un ECR de 100 semaines, comportant 2 groupes, qui se déroule dans 5 pays, dont le Canada. Dans les 2 études, la période de traitement comparatif à double insu s'étend sur 24 semaines, et les participants sont des adultes aux prises avec un œdème maculaire secondaire à l'OVCR jamais traités encore et dont la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de l'œil à l'étude, mesurée selon le tableau de lettres Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), va de 20/40 (73 lettres) à 20/320 (24 lettres). Les participants des deux études sont répartis au hasard dans 2 groupes : l'aflibercept à la dose de 2 mg et le faux traitement en injection intravitréenne toutes les 4 semaines. La proportion de patients qui gagnent 15 lettres ou plus (MAVC) en 24 semaines constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité.

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 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 proportion de patients ayant gagné 15 lettres ou plus au tableau ETDRS.
 - La variation de la MAVC selon le score ETDRS du début de l'étude à la semaine 24.
 - La proportion de patients ayant perdu 15 lettres ou plus au tableau ETDRS.
- 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 Visual Functioning Questionnaire-25 (VFQ-25) du National Eye Institute (NEI) — Questionnaire de 25 items portant sur 11 constructs ayant trait à la vision, comportant un volet (1 item) 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 et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Dans les deux études, GALILEO et COPERNICUS, la proportion de patients qui gagnent 15 lettres ETDRS ou plus en 24 semaines constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité (les patients se retirant de l'étude avant la semaine 24 sont considérés comme des échecs).

Efficacité

- La proportion de patients présentant une amélioration de la MAVC de 15 lettres au minimum en 24 semaines est statistiquement plus grande dans le groupe de l'aflibercept que dans le groupe du faux traitement. La différence ajustée entre l'aflibercept et le faux traitement dans les études GALILEO et COPERNICUS 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 %).
- L'aflibercept produit une plus grande amélioration, dans une mesure statistiquement significative, de l'acuité visuelle que le faux traitement. Au terme de 24 semaines, la différence moyenne par les moindres carrés (DM MC) entre l'aflibercept et le faux traitement quant à la variation de la MAVC est de 14,7 lettres (IC à 95 % de 10,8 à 18,7 lettres) dans l'étude GALILEO et de 21,7 lettres (IC à 95 % de 17,4 à 26,0 lettres) dans l'étude COPERNICUS.
- Comparativement au faux traitement, l'aflibercept amène une plus grande amélioration, dans une proportion statistiquement significative, sous l'angle du questionnaire VFQ-25. La DM MC entre l'aflibercept et le faux traitement est de 4,2 (IC à 95 % de 1,7 à 6,8) dans l'étude GALILEO et de 6,26 (IC à 95 % de 2,61 à 9,91) dans l'étude COPERNICUS.
- Tant dans l'étude GALILEO que dans l'étude COPERNICUS, les patients traités par l'aflibercept présentent une plus grande diminution de l'ÉRC en 24 semaines, dans une mesure statistiquement significative, que les patients du groupe du faux traitement. La DM MC entre l'aflibercept et le faux traitement est respectivement de -239 µm (IC à 95 % de -286 µm à -192 µm) et de -311 µm (IC à 95 % de -389 µm à -234 µm).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- 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.
- La proportion de patients ayant mis un terme prématurément à leur participation à l'étude en raison d'effets indésirables est moins grande dans les groupes de l'aflibercept (1,9 % et 1,8 %) que dans les groupes du faux traitement (8,8 % et 6,8 %).
- Les incidents thromboemboliques artériels sont rares (moins de 7 au total 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 ≥ 10 mm, mais il n'y a pas de différence entre les interventions sous cet angle dans l'étude GALILEO (2,9 % dans les deux groupes).

Cout et rentabilité

Dans son analyse de minimisation des couts, le fabricant postule que les interventions sont semblables sur les plans de l'efficacité clinique et de l'innocuité sur la foi des résultats d'une métaanalyse en réseau inédite comparant l'aflibercept, le ranibizumab et l'implant de dexaméthasone dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'OVCR. Il présente deux analyses principales : une analyse d'essais cliniques et une analyse de demandes de remboursement. Les analyses s'inscrivent dans la perspective d'un payeur couvrant les couts d'acquisition et d'injection du médicament et de surveillance du traitement. L'analyse des essais cliniques se fonde sur la moyenne pondérée de la fréquence d'administration de l'aflibercept dans les études COPERNICUS et GALILEO et du ranibizumab dans l'étude CRUISE : 8,4 injections d'aflibercept l'année 1 et 3,0 l'année 2 contre 8,8 injections de ranibizumab l'année 1 et 3,5 l'année 2. Pour ce qui est de l'analyse de demandes de remboursement, le fabricant s'appuie sur la recommandation du CCEM quant au ranibizumab, à savoir que le remboursement se limite à 12 flacons dans une période de 24 mois dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'OVCR pour établir que les deux médicaments seraient administrés à 9 reprises l'année 1 et à 3 reprises l'année 2. Dans son analyse d'essais cliniques, le fabricant conclut que l'emploi de l'aflibercept de préférence au ranibizumab se traduit par une économie de 3 174 \$ par patient en 2 ans (cout total de l'aflibercept de 18 302 \$ comparativement au cout total du ranibizumab de 21 476 \$). Dans son analyse de demandes de remboursement, le fabricant en arrive à une économie de 1 796 \$ par patient en 2 ans pour l'aflibercept comparativement au ranibizumab (19 216 \$ pour l'aflibercept contre 21 012 \$ pour le ranibizumab).

Au prix de 1 418 \$ le flacon, l'aflibercept est moins cher la dose que le ranibizumab (1 575 \$ la dose de 0,5 mg) en flacon à usage unique. À la posologie recommandée, l'aflibercept est économique comparativement au ranibizumab. L'étendue des économies que procure l'aflibercept en pratique clinique variera selon la fréquence d'administration du ranibizumab en réalité.

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Le bévacizumab n'est pas d'usage autorisé dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'OVCR au Canada, mais certains régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM le couvrent dans cet usage.
- Les modalités d'inscription du ranibizumab varient parmi les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne qu'aucune étude à ce jour ne compare directement l'aflibercept au ranibizumab dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'OVCR.

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.

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.