



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

AFLIBERCEPT (Eylea — Bayer inc.)

Indication : dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter l'aflibercept aux listes de médicaments assurés dans le traitement de la dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition :

- L'emploi de l'aflibercept dans le traitement de la dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge devrait être plus économique que l'emploi du ranibizumab pour le régime d'assurance médicaments public.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu, VIEW 1 et VIEW 2, démontrent que l'aflibercept n'est pas inférieur et est équivalent sur le plan clinique au ranibizumab dans le maintien de la vision chez des patients atteints de dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge qui n'ont jamais été traités.
2. Au prix indiqué par le fabricant, le traitement par l'aflibercept semble moins coûteux que celui par le ranibizumab.

Contexte :

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante constituée d'éléments du domaine extracellulaire des récepteurs 1 et 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) humain fusionnés à la partie Fc de l'immunoglobuline G1 (IgG1), présentée dans une solution isotonique destinée à l'injection intravitréenne. Le médicament est indiqué dans le traitement de la dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge. Il est offert en flacons à usage unique contenant 278 µl de solution correspondant à une dose de 2 mg/0,05 ml. La posologie recommandée est de 2 mg (0,05 ml) en injection intravitréenne une fois par mois pendant les trois premiers mois, puis de 2 mg (0,05 ml) en injection intravitréenne tous les deux mois.

Résumé des considérations du CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR portant sur l'aflibercept dans le traitement de la dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge, 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 déficience visuelle en cas de dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge altère grandement la qualité de vie. Il se peut que la personne aux prises avec cette affection ne soit plus capable d'accomplir les activités de la vie quotidienne et doive compter sur le concours d'aidants pour se rendre à ses rendez-vous médicaux, préparer les repas, magasiner ou participer à des activités sociales. La perte d'autonomie, le risque de perdre son emploi ou la perte de l'emploi, l'incapacité à conduire un véhicule et la crainte de la cécité pendant le reste de sa vie peuvent entraîner la dépression. Le risque de chute s'accroît également.
- Les aidants doivent composer avec les séquelles émotionnelles découlant de la perte de vision pour une personne jusque-là indépendante. Ils devront peut-être s'absenter du travail pour transporter le patient, exécuter des tâches ménagères ou aider la personne dans ces tâches.
- Les personnes atteintes de dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge préféreraient avoir à leur disposition un traitement qui nécessite des injections moins fréquentes que le traitement par le ranibizumab.
- Ces personnes souhaiteraient également avoir accès à un autre médicament d'usage autorisé dans cette indication, car le ranibizumab ne produit pas les résultats escomptés chez tous les patients.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM porte sur deux ECR de devis identique, à double insu, multicentriques et comparatifs avec traitement de référence (VIEW 1 [N = 1 217] et VIEW 2 [N = 1 240]). Les deux études évaluent la non-infériorité de l'aflibercept par rapport au ranibizumab dans la prévention de la baisse de vision modérée (15 lettres ou plus du tableau Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS]) chez des personnes atteintes de dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge jamais traitées encore. Les deux essais comportent deux phases : la première qui dure 52 semaines et où le médicament est administré à une dose fixe, la seconde qui dure 44 semaines et où le médicament est administré à une dose variable. Dans les deux essais, les patients sont randomisés dans l'un ou l'autre de quatre groupes d'intervention : aflibercept à la dose de 0,5 mg toutes les quatre semaines; aflibercept à la dose de 2 mg toutes les quatre semaines; aflibercept à la dose de 2 mg toutes les huit semaines après les trois premières injections (semaines 0, 4 et 8) (pour préserver l'insu, une fausse injection est prévue après quatre semaines de l'intervalle de huit semaines); ranibizumab à la dose de 0,5 mg toutes les quatre semaines. L'examen du PCEM se concentre sur l'aflibercept à la posologie recommandée (2 mg toutes les huit semaines) et sur le ranibizumab (0,5 mg toutes les quatre semaines).

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- La proportion de patients ayant maintenu leur vision — le maintien de la vision s'entend de la perte de moins de 15 lettres ETDRS dans la période allant du début de l'étude à la semaine 52.
- La mesure de l'acuité visuelle selon le tableau de lettres ETDRS — le tableau présente les lettres en lignes de cinq de même difficulté espacées également sur la ligne et entre les lignes. L'évaluation s'effectue comme suit :
 - La variation de la meilleure acuité visuelle avec correction 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 qui ont gagné 15 lettres ou plus au tableau ETDRS.
- L'acuité visuelle mesurée à l'échelle de Snellen — test d'acuité visuelle courant en pratique clinique.
- 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 en plus d'un volet (un item) sur la santé en général. La gamme de notes totales va de 0 (pire état possible) à 100 (meilleur état possible).
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Dans les deux études, le principal critère d'évaluation de la non-infériorité de l'aflibercept par rapport au ranibizumab est la proportion de patients maintenant leur vision (qui perdent moins de 15 lettres) à la semaine 52 (selon l'analyse prévue au protocole). La marge de non-infériorité est établie à < 10 % de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence entre le ranibizumab et l'aflibercept quant à la proportion de patients qui maintiennent leur vision à la semaine 52. La marge d'équivalence clinique est fixée à < 5 % de cet IC à 95 %.

Efficacité

- L'aflibercept se révèle non inférieur et équivalent au ranibizumab sur le plan clinique quant au maintien de la vision en 52 semaines. La différence entre les groupes sous l'angle de la variation de la vision au cours de l'étude va comme suit : -0,7 % (IC à 95 % de -4,5 à 3,1 %; $P = 0,73$) dans l'étude VIEW 1 et -1,13 (IC à 95 % de -4,81 à 2,55; $P = 0,55$) dans l'étude VIEW 2, différences en deçà de la marge de non-infériorité de 10 % et de la marge d'équivalence clinique de 5 % déterminées au préalable.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes sous l'angle de la variation du nombre de lettres ETDRS lues par l'œil à l'étude au cours de la période. La différence moyenne par les moindres carrés entre l'aflibercept et le ranibizumab va comme suit : 0,26 (IC à 95 % de -1,97 à 2,49) dans l'étude VIEW 1 et -0,90 (IC à 95 % de -3,06 à 1,26) dans l'étude VIEW 2.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux médicaments quant à la proportion de patients ayant gagné ≥ 15 lettres EDTRS en 52 semaines :
 - VIEW 1 : 31 % dans les deux groupes; différence de proportion : -0,40 % (IC à 95 % de -7,7 % à 7,0 %).
 - VIEW 2 : 31 % avec aflibercept et 34 % avec ranibizumab; différence de proportion : -2,65 % (IC à 95 % de -10,2 % à 4,9 %).

- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre aflibercept et ranibizumab quant à la proportion de patients qui [REDACTED] :
- Le score total au questionnaire VFQ-25 s'améliore de près de cinq points dans les groupes du ranibizumab et de l'aflibercept des deux études, et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.
- La proportion de cas de cécité au sens de la loi a diminué dans les deux groupes dans les études VIEW 1 et VIEW 2. [REDACTED]

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients aux prises avec un incident indésirable grave va comme suit :
 - VIEW 1 : 18,5 % du groupe aflibercept et 22,4 % du groupe ranibizumab.
 - VIEW 2 : 15,6 % du groupe aflibercept et 12,0 % du groupe ranibizumab.
- La proportion de patients qui subissent un incident indésirable va comme suit :
 - VIEW 1 : 95 % des deux groupes, aflibercept et ranibizumab.
 - VIEW 2 : 90 % du groupe aflibercept et 86 % du groupe ranibizumab.
- La proportion de patients qui mettent un terme à leur participation à l'étude en raison d'effets indésirables va comme suit :
 - VIEW 1 : 1,3 % des deux groupes, aflibercept et ranibizumab.
 - VIEW 2 : 2,9 % du groupe aflibercept et 0,7 % du groupe ranibizumab.
- L'hémorragie conjonctivale, les corps flottants du vitré, la douleur oculaire, le décollement vitréen, la baisse de l'acuité visuelle, l'épithéliopathie pigmentaire rétinienne, la dégénérescence maculaire et la hausse de la pression intraoculaire sont les incidents indésirables les plus fréquents.

Coût et rentabilité

Dans son analyse de minimisation des coûts, le fabricant postule que l'aflibercept administré tous les mois dans les trois premiers mois, toutes les huit semaines pendant le reste de la première année, puis au besoin, et le ranibizumab administré tous les mois pendant la première année, puis au besoin, sont équivalents des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité sur la foi des résultats d'essais cliniques comparant les deux médicaments dans le traitement de la dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge. Il tient pour acquis que les coûts liés aux soins de santé sont les mêmes pour les deux médicaments, sauf en ce qui a trait au nombre d'injections. Il présente également une analyse coût-utilité comparant l'aflibercept et le ranibizumab (posologie individualisée); au vu du caractère problématique de certaines hypothèses de la modélisation et des résultats de l'étude comparative directe, le PCEM a estimé que l'analyse de minimisation des coûts était appropriée. Le fabricant conclut que le traitement par l'aflibercept se traduirait par des économies de 23 127 \$ par patient en 10 ans, par comparaison avec le ranibizumab. Tenant compte de la fréquence d'administration du ranibizumab en pratique clinique (6,8 à 7,5 doses la première année et 5,0 à 5,8 doses par an ensuite) et de l'incertitude quant à la fréquence d'administration de l'aflibercept en réalité (7,5 à 12 doses la première année et 5,0 à 5,8 doses par an ensuite), le PCEM calcule que les

économies engendrées par l'aflibercept seront de l'ordre de 7 000 \$ à 15 000 \$ par patient en 10 ans par rapport au ranibizumab.

Au prix indiqué par le fabricant de 1 418 \$ le flacon à usage unique, l'aflibercept coûte moins cher la dose (2 mg) que le ranibizumab (1 575 \$ la dose de 0,5 mg). À la posologie recommandée, l'aflibercept (2 mg tous les mois pendant trois mois, puis 2 mg tous les deux mois – 7 doses à 9 926 \$) est toujours moins cher la première année que le ranibizumab (0,5 mg par mois; 18 900 \$). Les économies réelles que procurera l'aflibercept varieront selon la posologie individualisée de l'aflibercept et du ranibizumab.

Autres sujets de discussion :

Le Comité souligne ce qui suit :

- Un clinicien expert consulté par le PCEM lors de l'examen méthodique est d'avis qu'il se peut que l'aflibercept soit administré plus fréquemment dans la pratique clinique que ce recommande la monographie.
- Le traitement par l'aflibercept comporte moins d'injections que le traitement par le ranibizumab.
- Le bévacizumab est moins coûteux que le ranibizumab; toutefois, il n'est pas d'usage autorisé dans le traitement de la dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge. Le Comité note que certains régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM couvrent le bévacizumab dans le traitement de cette affection.

Lacunes de la recherche :

Le Comité note l'insuffisance des données probantes sur les aspects que voici :

- L'innocuité et l'efficacité de l'aflibercept utilisé plus longtemps que 52 semaines.
- L'absence d'ECR sur l'emploi de l'aflibercept chez des patients déjà traités auparavant ou dans les deux yeux du patient.

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 17 septembre 2014

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 a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels 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.