Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

EYLEA[MC] – Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

AVRIL 2014

Marque de commerce : Eylea
Dénomination commune : Aflibercept
Fabricant : Bayer
Forme : Solution injectable
Teneur : 40 mg/ml

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'aflibercept est un agent anti-angiogénique. Il s'agit d'un récepteur leurre recombinant du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Il exerce une action inhibitrice sur le facteur de croissance placentaire (PIGF), le VEGF-B ainsi que sur toutes les isoformes du VEGF-A en mimant leurs récepteurs naturels et en offrant une meilleure affinité de liaison. L'aflibercept est indiqué « pour le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ». Plusieurs médicaments utilisés pour cette indication sont inscrits à la section des médicaments d'exception des listes, soit le ranibizumab (Lucentis[MC]), le pegaptanib (Macugen[MC]) et la vertéporfine (Visudyne[MC]). Cependant, ces deux derniers sont peu utilisés.

Il s'agit de la première évaluation d'Eylea[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le fabricant a demandé une évaluation prioritaire pour motif économique. Comme la demande satisfait au critère d'évaluation prioritaire, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Heier (2012) et de Schmidt-Erfurth (2014) sont retenues pour apprécier la valeur thérapeutique.

La publication de Heier présente les données de deux essais multicentriques, VIEW 1 et VIEW 2, réalisés en groupes parallèles, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par substance active. Ces études de non-infériorité, d'une durée de 52 semaines, ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'aflibercept à celles du ranibizumab chez 2 412 adultes présentant une DMLA néovasculaire. Pour être admissible, les patients devaient présenter des néovaisseaux choroïdiens sur au moins 50 % de la surface totale de la lésion ainsi qu'une acuité visuelle comprise entre 20/40 et 20/320. Les participants sont répartis pour recevoir les traitements, sous forme d'injection intravitréenne, selon les schémas posologiques suivants :

- le ranibizumab à une dose de 0,5 mg toutes les quatre semaines;
- l'aflibercept à une dose de 0,5 mg toutes les quatre semaines (0,5 mg/4 sem.);
- l'aflibercept à une dose de 2 mg toutes les quatre semaines (2 mg/4 sem.);
- l'aflibercept à une dose de 2 mg toutes les quatre semaines pendant trois mois et toutes les huit semaines par la suite (2 mg/8 sem.).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant conservé leur vision après 52 semaines. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes est inférieure à 10 %. L'analyse de non-infériorité, contre le ranibizumab, est réalisée sur la population *per protocole* selon une analyse séquentielle prédéfinie : 2 mg/4 sem., puis 0,5 mg/4 sem. et ensuite 2 mg/8 sem. Les principaux résultats correspondant à la posologie retenue au Canada et obtenus à 52 semaines sont les suivants.

Principaux résultats de la publication de Heier (2012)

	VIEW 1		VIEW 2	
	Aflibercept 2 mg/8 sem.[a]	**Ranibizumab 0,5 mg/4 sem.[a]**	**Aflibercept 2 mg/8 sem.[a]**	**Ranibizumab 0,5 mg/4 sem.[a]**
Paramètre d'évaluation principal, analyse *per protocole*[b], LOCF[c]				
Proportion de patients ayant maintenu leur vision[d]	95,1 %	94,4 %	95,6 %	94,4 %
Différence[e] (IC95 %)	-0,7 (-4,5 à 3,1)[f]		-1,13 (-4,81 à -2,55)[f]	
Paramètres d'évaluation secondaires, ensemble d'analyse intégral[g], LOCF[c]				
Variation moyenne de la MAVC (lettres)	7,9 ± 15,0	8,1 ± 15,3	8,9 ± 14,4	9,4 ± 13,5
Différence[e] (IC95 %)	0,26[h] (-1,97 à 2,49)		-0,90[h] (-3,06 à 1,26)	
Proportion de patients ayant un gain > 15 lettres	30,6 %	30,9 %	31,4 %	34,0 %
Différence[e] (IC95 %)	-0,36[h] (-7,74 à 7,03)		-2,65[h] (-10,18 à 4,88)	
Variation du score total NEI VFQ-25[i]	5,1 ± 14,7	4,9 ± 14,0	4,9 ± 14,7	6,3 ± 14,8
Différence[e] (IC95 %)	-0,60[h] (-2,61 à 1,42)		-1,95[h] (-4,07 à 0,17)	

a Aflibercept 2 mg/8sem., injection d'une dose de 2 mg toutes les huit semaines après trois doses consécutives mensuelles; ranibizumab 0,5 mg/4sem., injection d'une dose de 0,5 mg toutes les quatre semaines.
b La population *per protocole* comprend tous les patients de l'ensemble d'analyse intégral ayant reçu au moins 9 doses de traitement et ayant effectué au moins 9 visites au cours de la première année, exception faite des déviations majeures au protocole.
c Tous les paramètres d'évaluation ont été calculés selon une analyse fondée sur le report prospectif de la dernière observation (*last observation carried forward,* LOCF).
d Définie par une perte de la vision < 15 lettres sur l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) à la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport à la valeur initiale.
e Paramètre d'évaluation principal : ranibizumab 0,5 mg/4sem. moins aflibercept 2 mg/8sem.; paramètres d'évaluation secondaires : aflibercept 2 mg/8sem. moins ranibizumab 0,5 mg/4sem.
f European Medicines Agency, CHMP assessment report for aflibercept (Eylea), 2012.
g Inclut tous les patients ayant eu au moins une dose de traitement et au moins une évaluation de leur MAVC.
h Différence de la moyenne des moindres carrés.
i Le score total au questionnaire du *National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ -25) est calculé sur la base des réponses à 25 questions et varie de 0 (vision nulle) à 100 (vision parfaite).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique malgré le choix du paramètre d'évaluation principal. En effet, bien que ce critère permette de garder une certaine cohérence avec les essais antérieurs réalisés avec la vertéporfine, le pegaptanib et le ranibizumab, la perte de vision tolérée est trop grande et n'est plus appropriée avec les traitements actuels. Cependant,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

les résultats démontrent que l'acuité visuelle se maintient dans tous les groupes évalués. Le nombre total de patients inclus dans les deux études est important, la répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et relativement peu de patients ont été perdus de vue. L'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque étude montre qu'ils sont bien répartis entre les deux groupes et qu'ils sont représentatifs de la population visée par l'indication. La marge de non-infériorité choisie est jugée appropriée et la puissance statistique calculée pour les essais est respectée.

La non-infériorité de l'aflibercept relativement au ranibizumab en termes de proportion de patients ayant maintenu leur acuité visuelle à 52 semaines est reconnue. En effet, la marge supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % obtenue pour les trois doses d'aflibercept évaluées est inférieure à la marge prédéterminée de 10 % (1,7 % à 3,1 %). De plus, les résultats d'une analyse complémentaire, selon le principe de l'ensemble d'analyse intégral, confirment l'atteinte de cet objectif. La faiblesse du paramètre d'évaluation principal est toutefois contrebalancée par l'analyse de la variation moyenne de la MAVC, qui est un paramètre d'évaluation plus strict et robuste. D'ailleurs, dans chacune des études à 52 semaines, on ne décèle pas de différence statistiquement significative entre l'aflibercept et le ranibizumab en ce qui concerne la variation de l'acuité visuelle et le pourcentage de patients ayant gagné plus de 15 lettres.

Le questionnaire utilisé pour évaluer la qualité de vie, soit le *National Eye Institute 25-items Visual Function Questionnaire* (NEI VQF-25), est reconnu et validé. Une amélioration du score total à ce questionnaire de l'ordre de quatre à six points par rapport aux valeurs de base est observée pour tous les groupes dans les deux études. Cela est cliniquement significatif de l'avis des experts. Toutefois, les résultats obtenus ne montrent aucune différence statistiquement significative entre l'aflibercept et le ranibizumab en ce qui concerne les variations du score total entre le début des études et la 52^{e} semaine.

Dans ces deux études, le profil d'innocuité de l'aflibercept est comparable à celui du ranibizumab. Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'aflibercept sont les hémorragies conjonctivales (26,7 %) et la douleur oculaire (10,3 %). Les effets indésirables graves rapportés avec l'aflibercept 2 mg/8 sem. sont rares : la diminution de l'acuité visuelle (0,8 %) et les hémorragies rétiniennes (0,5 %) sont les principaux. Ceux liés à la procédure d'injection surviennent dans moins de 1 % des cas et incluent les cataractes traumatiques, les endophthalmies et l'élévation de la pression intraoculaire. Les effets indésirables non oculaires d'intérêt particulier liés au traitement avec l'aflibercept comparativement au ranibizumab incluent les événements thromboemboliques (3,3 % contre 1,8 %). Il n'y a pas de différence significative quant aux effets indésirables graves entre les trois schémas posologiques de l'aflibercept évalués, à l'exception des effets indésirables liés aux injections, qui sont moins fréquents dans le groupe recevant une injection tous les deux mois comparativement aux injections mensuelles (0,2 % contre 1,0 %).

La publication de Schmidt-Erfurth rapporte les résultats de la prolongation des essais VIEW 1 et VIEW 2 visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'aflibercept comparativement au ranibizumab sur une période de 96 semaines. Tous les sujets ayant achevé la phase initiale de 52 semaines sans violation majeure au protocole étaient admissibles. Au total, 2 235 des 2 419 participants (90 %) ayant reçu au moins une dose ont accepté d'y participer. Au cours des études pivots, 94,4 % des participants ayant reçu des injections de 2 mg d'aflibercept

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

toutes les huit semaines avaient maintenu leur acuité visuelle à la semaine 52 comparativement à 93,8% de ceux ayant reçu 0,5 mg de ranibizumab toutes les quatre semaines (VIEW 1 et VIEW 2 combinées). De la semaine 52 à la semaine 96, les participants ont reçu le dosage qui leur avait été initialement attribué, mais à des intervalles individualisés variant entre 4 et 12 semaines. L'évolution de la maladie était surveillée mensuellement et la décision d'administrer de nouveau le traitement s'appuyait sur des critères prédéfinis. Les principaux résultats obtenus à 96 semaines sont les suivants.

Principaux résultats de la publication de Schmidt-Erfurth (2014)

	VIEW 1 et VIEW 2[a]		
	Aflibercept 2 mg/8 sem.[b]	**Ranibizumab 0,5 mg/4 sem.[b]**	**Différence[c], IC95 %**
Paramètre d'évaluation principal à la semaine 52, ensemble d'analyse intégral[d], LOCF[e]			
Proportion de patients ayant maintenu leur vision[f]	92,4 %	91,6 %	-0,8 % (-3,8 à 2,3) [g]
Paramètres d'évaluation secondaires à la semaine 52, ensemble d'analyse intégral[d], LOCF[e]			
Variation moyenne de la MAVC (lettres)	7,6	7,9	-0,25 [h] (-1,98 à 1,49) [i]
Proportion de patients ayant un gain > 15 lettres	33,4 %	31,6 %	1,8 [h] (-3,5 à 7,1) [g]
Nombre moyen d'injections de la semaine 1 à 96	11,2 ± 2,9	16,5 ± 3,7	n.d.
Nombre moyen d'injections de la semaine 52 à 96	4,2 ± 1,7	4,7 ± 2,2	-0,55 (-0,79 à -0,30)

a Résultats combinés des études VIEW 1 et VIEW 2.
b Aflibercept 2 mg/8sem., injection d'une dose de 2 mg toutes les huit semaines après trois doses consécutives mensuelles; ranibizumab 0,5 mg/4sem., injection d'une dose de 0,5 mg toutes les quatres semaines pour les 52 premières semaines.
c Paramètre d'évaluation principal : ranibizumab 0,5 mg/4sem. moins aflibercept 2 mg/8sem.; paramètres d'évaluation secondaires : aflibercept 2 mg/8sem. moins ranibizumab 0,5 mg/4sem.
d Inclut tous les patients ayant eu au moins une dose de traitement et au moins une évaluation de leur MAVC.
e Tous les paramètres d'évaluation ont été calculés selon une analyse fondée sur le report prospectif de la dernière observation (*last observation carried forward,* LOCF).
f Définie par une perte de la vision < 15 lettres sur l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) à la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport à la valeur initiale.
g European Medicines Agency, CHMP assessment report for aflibercept (Eylea), 2012.
h Différence de la moyenne des moindres carrés.
i Bayer plc. Summary of product characteristics for aflibercept (Eylea). Dernière version 10/09/2013. www.medicines.org.uk.
n.d. non disponible

Ces études de prolongation montrent que l'effet de l'aflibercept sur le maintien de l'acuité visuelle se poursuit au cours de la deuxième année de traitement. Ainsi, après 44 semaines supplémentaires d'administration à intervalle variable, le niveau d'efficacité des traitements s'est maintenu quant au pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres ou ayant gagné plus de 15 lettres ainsi que pour la variation moyenne de l'acuité visuelle. De légères réductions des gains visuels acquis durant la première année de traitement ont toutefois été observées lors du passage aux injections au besoin, soit entre les semaines 52 et 96. De l'avis des experts, ce phénomène est habituel lorsque les injections sont données au besoin. Les patients du groupe aflibercept ont reçu en moyenne cinq injections de moins que ceux du groupe ranibizumab pendant les 96 semaines de traitement. Toutefois, ce résultat est empreint d'incertitude, car le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

schéma d'administration du ranibizumab dans les études VIEW 1 et VIEW 2, soit une injection mensuelle pendant les 52 premières semaines, ne correspond pas à la posologie recommandée dans la monographie du produit, qui est d'une injection mensuelle les trois premiers mois suivie d'une injection au besoin par la suite. Quant à l'innocuité, il n'y a pas eu d'effets indésirables additionnels significatifs rapportés au cours de la deuxième année de suivi. Cependant, la fréquence des abandons liés aux effets indésirables est légèrement plus élevée dans le groupe recevant l'aflibercept que dans celui recevant le ranibizumab (4,9 % contre 3,5 %).

Thérapies concomitantes
L'efficacité et l'innocuité d'une administration concomitante d'aflibercept et de ranibizumab ou d'aflibercept et de vertéporfine n'a été démontrée dans aucune étude.

Besoin de santé
La DMLA est une maladie oculaire chronique et dégénérative qui se traduit par une perte progressive de la vision centrale et dont la fréquence augmente avec l'âge. Elle constitue la principale cause de cécité chez les personnes de plus de 60 ans dans le monde occidental. La forme néovasculaire ou humide de la DMLA représente 10 % à 20 % de tous les cas, mais est la cause de plus de 90 % des cas de déficience visuelle graves liés à cette maladie. Présentement, les patients atteints de DMLA humide avec des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires peuvent recevoir des injections intravitréennes de ranibizumab, un inhibiteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (anti-VEGF). Ce traitement s'administre au besoin lorsque l'acuité visuelle est stabilisée depuis trois mois avec des injections mensuelles. L'aflibercept représente donc une nouvelle option thérapeutique qui s'administre tous les deux mois après une période d'induction de trois injections mensuelles consécutives.

En conclusion, les résultats démontrent que l'aflibercept aux trois doses évaluées est non inférieur au ranibizumab quant à la proportion de patients ayant conservé leur vision après 52 semaines de traitement. De plus, l'effet du traitement se maintient jusqu'à 96 semaines. Toutefois, les études pivots VIEW 1 et VIEW 2 ne sont pas parvenues à démontrer d'efficacité additionnelle à l'injection mensuelle de 2 mg d'aflibercept comparativement à l'injection de la même dose tous les deux mois après une période d'induction de trois doses mensuelles. De surcroît, ce schéma posologique permet une réduction des injections, des effets indésirables liés aux injections et des visites de suivi. En conséquence, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'aflibercept à la dose de 2 mg injectée tous les deux mois après trois doses mensuelles consécutives.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'une fiole d'Eylea[MC] est de 1 418 $. Elle permet l'administration d'une seule dose de 2 mg d'aflibercept. Le coût pour une injection est de 1 602 $. Ce coût est supérieur à celui de la photocoagulation au laser, qui est de 211 $ pour un traitement, mais inférieur à celui d'une injection de ranibizumab, qui est de 1 759 $. Ces coûts comprennent les services professionnels du médecin et du pharmacien selon le cas.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts et une étude coût-utilité non publiées. La première compare l'aflibercept, administré à raison de 2 mg tous les deux mois après trois doses mensuelles pour la première année et un schéma posologique individualisé pour les années suivantes, au ranibizumab, administré à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

raison de 0,5 mg une fois par mois pour la première année et selon un schéma posologique individualisé pour les années suivantes. L'étude cout-utilité évalue l'aflibercept administré de la même façon que dans la première analyse, mais comparé au ranibizumab administré selon un schéma posologique individualisé suivant une dose mensuelle pour les trois premiers mois. La population à l'étude est celle de patients atteints de la forme humide de la DMLA. L'analyse coût-utilité n'a pas été retenue par l'INESSS, notamment pour les raisons suivantes :

- Les données d'efficacité et d'innocuité retenues ne proviennent pas d'une comparaison appropriée entre l'aflibercept et le ranibizumab. En effet, il ne s'agit pas d'une comparaison directe, ni d'une comparaison indirecte valable, car il n'y a pas de comparateur commun dans les études considérées pour générer les probabilités de transition du modèle.
- La modélisation donne un avantage en ce qui a trait au gain d'acuité visuelle et certains avantages quant à l'innocuité à l'aflibercept par rapport au ranibizumab, ce qui n'est pas bien démontré. Aucun avantage sur le gain en acuité visuelle ou en innocuité n'est démontré dans les études cliniques comparant l'aflibercept au ranibizumab.

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant présente les caractéristiques suivantes :

- l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité de l'aflibercept sont équivalentes à celles du ranibizumab, basée sur les essais cliniques VIEW;
- un horizon temporel à vie de 10 ans;
- une perspective d'un ministère de la santé dans laquelle les coûts des médicaments et d'injection sont considérés;
- pour l'aflibercept, une fréquence d'injection de [redacted] pour la première année et de [redacted] pour les années subséquentes;
- pour le ranibizumab, une fréquence d'injection de [redacted] pour la première année et de [redacted] pour les années subséquentes.

Analyse de minimisation des coûts comparant l'aflibercept au ranibizumab pour le traitement de la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

Médicaments	Fabricant		INESSS[a]
	Coût du médicament	Coût pour un patient (10 ans)[b]	Coût du médicament
Aflibercept (Eylea[MC])	[redacted] $	[redacted] $	1 418 $
Ranibizumab (Lucentis[MC])	[redacted] $	[redacted] $	1 575 $
Différence	[redacted] $	[redacted] $	-157 $

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* d'octobre 2013 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant les services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

b Coûts basés sur une fréquence d'injection de [redacted] la première année et de [redacted] les années subséquentes pour l'aflibercept et de [redacted] la première année et de [redacted] les années subséquentes pour le ranibizumab

Sur la base de l'ensemble des données évaluées, l'INESSS juge que l'efficacité et l'innocuité de l'aflibercept sont semblables à celles du ranibizumab et considère qu'une analyse de minimisation des coûts est une méthodologie adéquate. De plus, d'après la pratique clinique d'experts consultés, la fréquence d'injection de l'aflibercept et du ranibizumab devrait être semblable. Il est difficile de déterminer avec certitude si la fréquence d'injection requise avec l'aflibercept serait moins élevée que celle avec le ranibizumab pour atteindre la même efficacité. Les devis des études cliniques comparant les deux produits forçaient les patients traités avec le ranibizumab à recevoir 12 injections pendant la première année. En réalité, les médecins utilisent fréquemment un schéma posologique individualisé au patient. Une analyse des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

statistiques de facturation de la RAMQ démontre d'ailleurs que les patients traités avec le ranibizumab pour la forme humide de la DMLA reçoivent, en moyenne, 5,9 injections lors de leur première année de traitement.

Ainsi, en supposant une fréquence d'injection identique pour les deux produits, l'INESSS a retenu une analyse de minimisation des coûts ne comparant que le coût d'acquisition de l'aflibercept à celui du ranibizumab. Il ne devrait pas y avoir de différence quant aux autres coûts liés au traitement. Donc, à un prix par fiole de 1 418 $, le coût de l'aflibercept est moins élevé que celui du ranibizumab, qui est de 1 575 $. Par conséquent, l'INESSS juge que l'aflibercept satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant soumet une analyse d'impact budgétaire basée sur l'historique des demandes de remboursement du ranibizumab pour le traitement de la forme humide de la DMLA. Il estime que les parts de marché de l'aflibercept proviendraient à [redacted] % de celles [redacted] et qu'il s'accaparerait [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % des parts de marché de [redacted] au cours des trois années suivant son inscription sur la *Liste de médicaments*. Il est prévu que l'arrivée de l'aflibercept ne créerait pas d'expansion du marché. Le fabricant suppose que la fréquence des injections avec [redacted].

Impact budgétaire net de l'ajout d'Eylea[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			[redacted] $
		Pour trois ans, économies les plus élevées			[redacted] $
INESSS[b]	RAMQ	-2 401 026 $	-3 045 298 $	-3 850 637 $	-9 296 961 $

a Estimation incluant la marge bénéficiaire du grossiste, mais excluant le coût des services professionnels du pharmacien

b Estimation incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,60 $ et la marge bénéficiaire du grossiste

L'INESSS est en accord avec certaines des hypothèses de l'analyse, mais il juge que les parts de marché de l'aflibercept pourraient être légèrement inférieures à celles anticipées par le fabricant. De plus, selon les prévisions basées sur les statistiques de facturation de la RAMQ de l'année 2009 à l'année 2012, l'évolution du nombre d'ordonnances du ranibizumab pour le traitement de la forme humide de la DMLA serait différente de celle qu'il a prévue. En effet, le nombre d'ordonnances serait plus élevé. Par conséquent, l'INESSS a réalisé une nouvelle estimation basée sur ces données et estime que l'inscription d'Eylea[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* pourrait générer des économies d'environ 9,3 M$ sur le budget de la RAMQ pour les trois prochaines années. Puisque l'analyse porte à croire que l'inscription de l'aflibercept générerait des économies d'au moins 200 000 $ par mois pour la première année, le dossier satisfait au critère d'évaluation prioritaire pour motif économique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Toutefois, les estimations d'impact budgétaire pourraient être quelque peu différentes si on considère l'utilisation de traitements pharmacologiques non approuvés pour cette indication et les lieux où ils seraient administrés. Il est difficile d'estimer le nombre de patients qui reçoivent actuellement un traitement non approuvé par Santé Canada, comme le bévacizumab, qui est disponible à un coût moins élevé, et qui transféreraient à l'aflibercept. Dans ce cas, les économies pourraient être moins élevées.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS tient compte principalement des éléments suivants :

- L'aflibercept est non inférieur au ranibizumab pour le maintien de l'acuité visuelle.
- Le profil d'innocuité de l'aflibercept est semblable à celui du ranibizumab.
- À un prix par fiole de 1 418 $, le coût de l'aflibercept est moins élevé que celui du ranibizumab, qui est de 1 575 $.
- L'inscription d'Eylea[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* pourrait générer des économies d'environ 9,3 M$ sur le budget de la RAMQ pour les trois prochaines années.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Eylea[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en présence de néovascularisation choroïdienne. L'œil à traiter doit également satisfaire aux 4 critères suivants :
  - acuité visuelle optimale après correction entre 6/12 et 6/96;
  - dimension linéaire de la lésion inférieure ou égale à 12 surfaces de disque;
  - absence d'atteinte structurelle permanente significative du centre de la macula. Cette atteinte structurelle est définie par de la fibrose, de l'atrophie ou une cicatrice disciforme chronique qui soit telle qu'elle empêche un bénéfice fonctionnel selon le médecin traitant;
  - évolution de la maladie au cours des 3 derniers mois, confirmée par une angiographie rétinienne, une tomographie de cohérence optique ou des changements récents de l'acuité visuelle.

  L'autorisation de la demande initiale est d'une durée maximale de 4 mois. Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de la condition médicale à partir d'une angiographie rétinienne ou d'une tomographie de cohérence optique. Les autorisations seront alors d'une durée maximale de 12 mois.

  Les autorisations sont données à raison d'une dose de 2 mg par mois les trois premiers mois et tous les 2 mois par la suite, et par œil. Il est à noter que l'aflibercept ne sera pas autorisé de façon concomitante avec le ranibizumab ou la vertéporfine pour traiter le même œil.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **European Medicines Agency**. CHMP assessment report for aflibercept (Eylea). EMEA/H/C/002392/. 20 septembre 2012. www.ema.europa.eu.
- **Heier JS, Brown DM, Chong V, et coll**. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology 2012; 119(12):2537-48.
- **Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et coll**. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. Ophthalmology 2014;121(1):193-201.

Note : Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).