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

EYLEA[MC] – Œdème maculaire diabétique (OMD)

FÉVRIER 2018

Marque de commerce : Eylea
Dénomination commune : Aflibercept
Fabricant : Bayer
Forme : Solution injectable
Teneur : 40 mg/ml (0,278 ml)

Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue d'Eylea[MC] pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD).

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique. L'œil à traiter doit également satisfaire aux 2 critères suivants :

  - acuité visuelle optimale après correction entre 6/9 et 6/96;
  - épaisseur du centre de la rétine supérieure ou égale à 250 µm.

  L'autorisation initiale est accordée pour une durée maximale de 6 mois, à raison d'un maximum d'une dose par mois, par œil.

  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 l'acuité visuelle mesurée sur l'échelle de Snellen et une stabilisation ou une amélioration de l'œdème maculaire évaluée par une tomographie de cohérence optique. Les demandes de renouvellement seront autorisées pour une durée maximale de 12 mois. L'administration recommandée est d'une dose tous les 2 mois, par œil. Étant donné qu'une minorité de patients pourrait bénéficier d'une administration plus fréquente, les autorisations seront données à raison d'une dose par mois et par œil.

  Il est à noter que l'aflibercept ne sera pas autorisé de façon concomitante avec le ranibizumab 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'aflibercept est un agent antiangiogénique qui se lie au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) ainsi qu'au facteur de croissance placentaire. Grâce au blocage de ces facteurs, l'aflibercept réduit la croissance des vaisseaux sanguins et limite la perméabilité vasculaire. Il s'administre par voie intravitréenne et est indiqué, entre autres, « pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) ». L'aflibercept ainsi qu'un autre agent anti-VEGF, le ranibizumab (Lucentis[MC]), sont inscrits à la section des médicaments d'exception pour cette indication. Il s'agit de la deuxième évaluation par l'INESSS de l'aflibercept pour cette indication. Le fabricant demande un assouplissement du critère de remboursement afin de permettre une administration plus fréquente chez certains patients.

BREF HISTORIQUE

Juin 2015 Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception (OMD)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'aflibercept a déjà été reconnue dans des travaux antérieurs. La recommandation de l'INESSS s'appuyait notamment sur les données à un an des études VISTA et VIVID (Korobelnik 2014), qui comparent l'efficacité et l'innocuité de deux schémas posologiques d'injection intravitréenne de 2 mg d'aflibercept à celle de la photocoagulation au laser. Les résultats montrent une réduction de l'œdème maculaire et une amélioration cliniquement significative, comparativement à la photocoagulation au laser, de la vision des personnes atteintes d'OMD, tant avec la posologie mensuelle qu'avec les administrations toutes les 8 semaines à compter de la semaine 24. Les données à deux ans des études VISTA et VIVID (Midena 2014, Brown 2015) ont permis de confirmer le maintien des gains d'acuité visuelle et montrent que l'aflibercept, quel que soit le schéma posologique, est bien toléré. De plus, les résultats de l'essai Protocol T du Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net 2015) ont montré qu'en utilisant un schéma thérapeutique flexible à compter de la semaine 24, l'amélioration de l'acuité visuelle avec l'aflibercept 2 mg est de même ampleur qu'avec le ranibizumab 0,3 mg et que leurs profils d'innocuité sont similaires.

Un argumentaire ainsi que les données à trois ans des études VISTA et VIVID (Heier 2016) sont présentés en appui à l'administration de l'aflibercept selon un régime plus flexible. L'INESSS a aussi considéré les résultats à deux ans de l'essai Protocol T du DRCR.net (Bressler 2017).

Les résultats à 148 semaines des études VISTA et VIVID montrent que l'utilisation à long terme de l'aflibercept est bien tolérée et que son effet sur l'acuité visuelle et l'épaisseur du centre de la rétine est non seulement préservé, mais est de même ampleur, que ce soit avec la posologie mensuelle ou toutes les 8 semaines. Cependant, lorsqu'on considère une représentation graphique des mesures de l'épaisseur du centre de la rétine, réalisées toutes les quatre semaines, on observe chez les patients recevant l'aflibercept toutes les huit semaines des fluctuations de plusieurs microns lors des mesures prises entre deux doses (Heier). Bien que cette observation ne soit pas associée à une réduction de l'acuité visuelle, elle porte à croire qu'à plus long terme, certains patients pourraient bénéficier d'injections plus fréquentes et plaide en faveur d'un schéma thérapeutique plus flexible.

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 par 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 à deux ans de l'essai Protocol T du DRCR.net montrent également que l'aflibercept, administré selon les besoins du patient, est bien toléré et que son efficacité est soutenue (Bressler).

Besoin de santé

L'OMD peut être traitée par des injections intravitréennes d'agents anti-VEGF, comme l'aflibercept, ou par la photocoagulation au laser, qui n'est cependant plus recommandée comme traitement de première intention (Schmidt-Erfurth 2017). De plus, l'American Diabetes Association recommande d'optimiser le contrôle de la glycémie, des taux de lipides sériques et de la pression artérielle afin de prévenir l'apparition de la rétinopathie diabétique ou de freiner sa progression (Solomon 2017). La présence et l'intensité de l'OMD ainsi que la réponse au traitement sont donc tributaires de plusieurs mécanismes dont l'expression est propre à chaque patient. Le succès de la thérapie repose sur une approche multidisciplinaire nécessitant la participation du patient et la collaboration de plusieurs médecins spécialistes. Malgré la mise en œuvre de toutes ces mesures, en raison des nombreux facteurs pouvant influencer la réponse au traitement, l'INESSS reconnaît que certains patients utilisant l'aflibercept pourraient bénéficier à long terme d'administrations plus fréquentes et qu'il convient de modifier son indication reconnue afin de permettre plus de flexibilité dans le traitement de l'OMD.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'un schéma thérapeutique plus flexible d'Eylea[MC] pour le traitement de l'OMD satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique des injections intravitréennes de 2 mg d'aflibercept, selon un schéma posologique mensuel ou tous les deux mois, a déjà été reconnue pour le traitement des personnes atteintes d'OMD.
- Les résultats à 148 semaines des études VISTA et VIVID montrent que l'utilisation à long terme de l'aflibercept est bien tolérée et que son efficacité se maintient.
- La modification de l'indication reconnue de l'aflibercept afin de permettre un schéma thérapeutique plus flexible pourrait combler les besoins de santé de certains patients atteints d'OMD.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole d'aflibercept est de 1 418 $. Puisqu'elle permet l'administration d'une seule dose de 2 mg, le coût pour une injection est également de 1 418 $, ce qui est inférieur à celui du ranibizumab (1 575 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de type minimisation des coûts. Elle a notamment pour but de comparer l'aflibercept au ranibizumab pour le traitement de l'OMD. Il en ressort que le coût de traitement avec l'aflibercept, à raison d'une dose de 2 mg par injection intravitréenne ([redacted] $), est [redacted] celui avec le ranibizumab, à raison d'une dose de 0,5 mg par injection ([redacted] $).

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Sur la base de l'ensemble des données évaluées, l'INESSS est toujours d'avis 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. Dans ces circonstances, l'INESSS juge que l'aflibercept administré selon un schéma posologique flexible représente une stratégie efficiente.

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 de l'aflibercept et du ranibizumab pour le traitement de l'OMD. Dans le scénario statu quo, c'est-à-dire en absence de modification de l'indication reconnue, il est anticipé que les parts de marché détenues par l'aflibercept seraient d'environ [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % au cours des trois prochaines années. Le nombre annuel moyen d'injections serait de [redacted] pour les patients recevant ce traitement et aussi pour ceux recevant le ranibizumab.

Dans le scénario qui intègre la modification du schéma posologique avec l'aflibercept, le fabricant estime que ses parts de marché seraient d'environ [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % pour les trois prochaines années. Cette augmentation, par rapport au scénario statu quo, résulterait du transfert des parts de marché du ranibizumab vers l'aflibercept administré selon un schéma posologique flexible. Le nombre annuel moyen d'injections serait de [redacted] pour les patients recevant ce traitement et aussi pour ceux qui recevraient le ranibizumab.

Un impact budgétaire net sur 3 ans de [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ, celui-ci permettant le traitement de [redacted] patients.

L'INESSS juge que la flexibilité apportée au régime posologique de l'aflibercept ne sera pas à l'origine d'une augmentation de ses parts de marché comparativement à la situation actuelle; ceci a un effet sur les estimations budgétaires comparativement au scénario du fabricant. De plus, il est d'avis que l'augmentation du nombre annuel d'injections pour une faible proportion de patients engendrerait des coûts additionnels sur le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années, d'une ampleur difficilement estimable. Toutefois, ces coûts anticipés pourraient être contrebalancés par une diminution du transfert vers le ranibizumab des patients qui ont atteint le nombre maximal d'injections autorisées par le critère. Rappelons que le coût unitaire du ranibizumab est plus élevé que celui de l'aflibercept. Sur la base de ces éléments, l'INESSS considère que l'impact budgétaire net de la modification de l'indication reconnue est d'une ampleur difficilement quantifiable.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'indication reconnue pour le paiement d'Eylea[MC] pour le traitement de l'OMD doit être modifiée afin de permettre une posologie flexible.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique des injections intravitréennes de 2 mg d'aflibercept, selon un schéma posologique mensuel ou tous les deux mois, a déjà été reconnue pour le traitement des personnes atteintes d'OMD.
- Les résultats à 148 semaines des études VISTA et VIVID montrent que l'utilisation à long terme de l'aflibercept est bien tolérée et que son efficacité se maintient.
- La modification de l'indication reconnue de l'aflibercept afin de permettre un schéma thérapeutique plus flexible pourrait combler les besoins de santé de certains patients atteints d'OMD.
- L'aflibercept est jugé efficient par rapport au ranibizumab.
- L'impact sur le budget de la RAMQ de la modification de l'indication reconnue de l'aflibercept est difficilement estimable.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et coll.** Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. Ophthalmology 2015;122(10):2044-52.
- **Bressler SB, Liu D, Glassman AR, et coll.** Change in diabetic retinopathy through 2 years: secondary analysis of a randomized clinical trial comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. JAMA Ophthalmol 2017;135(6):558-68.
- **Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net)**. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med 2015;372(13):1193-203.
- **Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et coll.** Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. Ophthalmology 2016;123(11):2376-85.
- **Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et coll**. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology 2014;121(11):2247-54.
- **Midena E et Korobelnik JF**. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema (DEM) : 100-week results from the VIVID-DME and VISTA-DME studies. EURETINA congress London 2014, September 2014. [En ligne. Page consultée le 16 janvier 2015] : www.euretina.org/london2014/programme/free-papers-details.asp?id=3175&day=0.
- **Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et coll**. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica 2017;237(4):185-222.
- **Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et coll.** Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40(3):412-8

Note : D'autres 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).