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

EYLEA – Œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR)

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Eylea
Dénomination commune : Aflibercept
Fabricant : Bayer
Forme : Solution injectable
Teneurs : 40 mg/ml (1 ml)

Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à l'aflibercept sur les listes des médicaments pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR), si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue pour le paiement proposé.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne.

  L'œil à traiter doit également satisfaire aux 3 critères suivants :

  - acuité visuelle optimale après correction entre 6/12 et 6/120;
  - épaisseur du centre de la rétine supérieure ou égale à 250 µm;
  - absence de déficit pupillaire afférent.

  L'autorisation initiale est accordée pour 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 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 des durées maximales de 12 mois. Les autorisations sont données à raison d'un maximum d'une dose par mois, par 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).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'aflibercept est un agent anti-angiogénique qui se lie au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) ainsi qu'au facteur de croissance placentaire (PIGF). 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 la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ». Actuellement, l'aflibercept est inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement de plusieurs pathologies de l'œil, soit la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) en présence de néovascularisation choroïdienne, la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) et l'œdème maculaire diabétique (OMD).

Actuellement, aucun médicament pour traiter l'OBVR n'est inscrit aux listes. La photocoagulation au laser est utilisée pour réduire le risque de progression de l'œdème maculaire qui y est associé. Des traitements peuvent parfois être administrés en injection intravitréenne, notamment le bevacizumab (Avastin[MC]), mais celui-ci n'est pas approuvé par Santé Canada pour cette indication. Le ranibizumab (Lucentis[MC]) a fait l'objet d'une recommandation par l'INESSS en juin 2016, laquelle a été rendue publique en août 2016. Cependant, le ministre a reporté sa décision en raison d'un processus de négociation relatif à une entente d'inscription. Il s'agit de la première évaluation d'Eylea[MC] par l'INESSS pour l'œdème maculaire attribuable à une OBVR.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Campochiaro (2015) et de Clark (2016) sont retenues pour apprécier la valeur thérapeutique.

Les publications de Campochiaro et de Clark rapportent les résultats de l'étude VIBRANT à des périodes de suivi de 24 semaines et 52 semaines, respectivement. Il s'agit d'un essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité d'injections intravitréennes d'aflibercept, 2 mg, à la photocoagulation au laser. L'essai VIBRANT a été réalisé chez 183 adultes qui présentaient une déficience visuelle due à un œdème maculaire attribuable à une OBVR. Les patients étaient admissibles s'ils avaient reçu leur diagnostic dans les 12 mois précédents. Leur meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) devait se situer entre 73 et 24 lettres sur l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (correspondant à 6/12 et 6/95 sur l'échelle de Snellen). Les patients étaient répartis selon un ratio 1:1. Ils ont reçu, dans un seul œil, des injections d'aflibercept ou simulées toutes les 4 semaines pour un total de 6 injections, puis à toutes les 8 semaines à partir de la semaine 24. Le groupe témoin a reçu un traitement de photocoagulation au laser au départ, tandis que celui traité s'est vu administrer un traitement factice. L'objectif principal de l'étude était la proportion de patients ayant eu un gain de la MAVC d'au moins 15 lettres à la semaine 24, par rapport à la valeur initiale. À partir de la semaine 24, les patients du groupe témoin pouvaient recevoir de l'aflibercept à raison d'une dose aux 4 semaines pour 3 doses puis aux 8 semaines par la suite s'ils démontraient des signes de détérioration de la maladie selon des critères prédéfinis. Les principaux résultats, selon l'ensemble d'analyse intégral, sont présentés au tableau suivant :

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).

Principaux résultats de l'essai VIBRANT (Campochiaro 2015, Clark 2016)

Paramètre d'évaluation	Campochiaro Résultats à 24 semaines		Clark Résultats à 52 semaines	
	Aflibercept (n = 91) (valeur p)	Photocoagulation au laser (n = 90)	Aflibercept (n = 91) (valeur p)	Photocoagulation au laser (n = 90)
Gain de la MAVC[a] ≥ 15 lettres[b,c]	52,7 % (0,0003)	26,7 %	57,1 % (0,0296)	41,1 %
MAVC[a,b]	17 lettres (< 0,0001)	6,9 lettres	17,1 lettres (0,0035)	12,2 lettres
Épaisseur du centre de la rétine[b]	-280,5 µm (< 0,0001)	-128 µm	-283,9 µm (0,0218)	-249,3 µm

a Meilleure acuité visuelle corrigée selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).
b Par rapport à la valeur initiale.
c Proportion de patients.

Les éléments clés ciblés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- L'étude inclut un nombre suffisant de patients.
- L'étude a été menée chez des patients qui avaient une MVAC moyenne de 58 lettres sur l'échelle ETDRS et une épaisseur du centre de la rétine moyenne d'environ 555 µm, ce qui permet de croire que la population incluse représente la population québécoise à qui s'adresserait ce traitement.
- Quoiqu'il ait été intéressant de comparer l'aflibercept à un autre agent anti-VEGF, le choix de la photocoagulation au laser comme comparateur est jugé adéquat.
- Le pourcentage d'abandons à 24 semaines, soit 6,6 % dans le groupe qui a reçu l'aflibercept contre 9,8 % dans le groupe qui s'est vu administrer le laser, est considéré comme faible.

Les résultats démontrent qu'une plus grande proportion de patients traités avec l'aflibercept obtient un gain d'au moins 15 lettres sur l'échelle ETDRS par rapport au groupe témoin après 24 semaines de traitement. Le gain observé sur la MAVC à 24 semaines est significativement plus élevé dans le groupe traité avec l'aflibercept que dans celui traité au laser, pour une différence de plus de 10 lettres. De l'avis des experts, une amélioration de 5 lettres sur l'échelle ETDRS par rapport à la MAVC initiale est jugée cliniquement significative chez cette population. Ces données démontrent que l'administration de l'aflibercept permet d'obtenir une amélioration cliniquement significative de l'acuité visuelle comparativement au laser. De plus, les patients du groupe aflibercept accusent une diminution plus marquée de l'œdème maculaire, tel qu'objectivé par une diminution de l'épaisseur du centre de la rétine.

Les données à 52 semaines de l'étude VIBRANT montrent que les bénéfices obtenus après 24 semaines de traitement se maintiennent, et ce, même lorsque les doses sont espacées aux 8 semaines. Quatre-vingts pourcents des patients du groupe témoin ont nécessité une poursuite du traitement avec l'aflibercept. Quoiqu'une amélioration de l'acuité visuelle chez ce

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).

groupe de patients soit observée, celle-ci demeure inférieure à celle obtenue chez le groupe traité avec l'aflibercept au cours des 52 semaines.

Au regard de l'innocuité, l'étude VIBRANT ne possède pas la puissance pour détecter une différence entre l'aflibercept et le traitement au laser pour ce qui est des effets indésirables. Parmi ceux rapportés, notons l'hémorragie conjonctivale et, fait rassurant, aucun cas d'endophtalmie n'a été signalé.

Besoin de santé

L'OBVR est une cause importante de déficience visuelle. Il est estimé qu'une grande proportion de patients atteints de cette pathologie auront une amélioration spontanée de leur vision en 3 à 4 mois. Pour l'instant, aucun médicament ne figure aux listes des médicaments pour le traitement de cette pathologie. Pour les personnes qui ne bénéficient pas d'une amélioration spontanée, la photocoagulation au laser constitue l'option de traitement. Toutefois, celle-ci, administrée tous les 3 à 4 mois selon le jugement du clinicien, est en général utilisée pour stabiliser l'acuité visuelle. L'amélioration de l'acuité visuelle est l'objectif principal poursuivi par les cliniciens dans le traitement cette pathologie. Par conséquent, l'aflibercept représente une nouvelle option thérapeutique pour ceux qui n'ont pas d'amélioration spontanée, leur permettant d'obtenir un gain d'acuité visuelle supérieur à celui qu'ils ont eu avec l'utilisation de la photocoagulation au laser.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'aflibercept satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une OBVR.

Motifs de la position unanime

- L'aflibercept améliore de façon cliniquement significative la vision des personnes atteintes d'OBVR par rapport à la photocoagulation au laser.
- Une plus grande proportion de patients traités avec l'aflibercept obtient un gain d'au moins 15 lettres sur l'échelle ETDRS par rapport au groupe témoin après 24 semaines de traitement.
- L'efficacité clinique des injections intravitréennes d'aflibercept pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OBVR se maintient jusqu'à 52 semaines.
- L'aflibercept est bien toléré et on ne rapporte aucun cas d'endophtalmie.
- L'aflibercept comble un besoin de santé chez les patients atteints d'une déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OBVR, en leur permettant d'obtenir une amélioration cliniquement significative de leur MAVC.

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 d'une injection est également de 1 418 $. Selon le régime posologique maximal recommandé d'une injection par mois, le coût annuel de traitement peut s'élever à 19 000 $ la première année, en tenant compte du coût des services professionnels du médecin pour l'injection. Ce coût pourrait s'ajouter à celui de la

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).

photocoagulation au laser, qui peut atteindre 952 $ annuellement, pour un nombre maximal de 4 traitements.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle compare l'aflibercept au ranibizumab, administrés chez les sujets qui présentent de l'œdème maculaire attribuable à une OBVR. Au moment de cette évaluation, le ranibizumab n'est pas un comparateur adéquat puisqu'il n'est pas inscrit aux listes des médicaments pour cette indication. Donc, l'analyse de minimisation des coûts n'est pas retenue.

Le fabricant a également soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour objectif d'évaluer les ratios différentiels de l'aflibercept en comparaison avec la photocoagulation au laser chez une population atteinte d'une déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OBVR. Entre autres, cette analyse :

- comporte un modèle de Markov, avec des cycles d'une durée d'un mois, simulant l'évolution de la maladie en fonction de l'acuité visuelle à l'aide de cinq états de santé basés sur la MAVC, et un sixième état correspondant au décès;
- utilise un horizon temporel de 10 ans, pendant lequel les patients reçoivent leur traitement au cours des deux premières années seulement. Des gains d'acuité visuelle ne peuvent être obtenus que lors des 6 premiers mois de traitement, tandis que les 18 autres mois de traitements modélisent le maintien des gains précédemment obtenus. Le nombre moyen d'injections retenu est de [redacted] et de [redacted] pour les première et deuxième années, respectivement;
- s'appuie sur l'essai VIBRANT pour ce qui est des données en matière d'efficacité et d'innocuité, liées aux traitements. L'efficacité modélisée pour la deuxième année découle d'hypothèses émises sur la base de ce qui a pu être observé dans l'étude HORIZON (Heier 2012), alors qu'au-delà de cette période, elle correspond à la diminution naturelle de l'acuité visuelle due au vieillissement;
- utilise des valeurs d'utilité associées à chaque état de santé dérivées de l'étude Czoski-Murray (2009). Il est à noter que ces valeurs d'utilité sont validées lorsque l'œil atteint par l'occlusion est celui qui a la meilleure acuité visuelle;
- présente les résultats selon une perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle seuls les coûts directs ont été considérés. Ces coûts incluent ceux des traitements, de leur administration et de leur suivi, de la perte de vision et de la prise en charge des effets indésirables.

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).

Ratios coût-utilité différentiels de l'aflibercept comparativement à la photocoagulation au laser pour le traitement de l'œdème maculaire lié à l'OBVR

		Aflibercept	Photocoagulation au laser	Résultat différentiel
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)				
QALY par patient		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût total par patient		[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Ratio coût-utilité différentiel				[redacted] $/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	[redacted] $/QALY gagné à [redacted] $/QALY gagné		
	Probabilistes	La probabilité est de : [redacted] % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné et de [redacted] % qu'il soit inférieur à 100 000 $/QALY gagné.		
INESSS (HORIZON TEMPOREL À VIE ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)				
QALY par patient		8,92	8,78	0,14
Coût total par patient		39 081 $	26 793 $	12 288 $
Ratio coût-utilité différentiel				89 376 $/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	48 337 $/QALY gagné[a] à 114 463 $/QALY gagné[b]		
Autres indicateurs pharmacoéconomiques		Ratio différentiel selon la réduction de prix de l'aflibercept : 10 % : 77 496 $/QALY gagné 20 % : 65 615 $/QALY gagné 30 % : 53 735 $/QALY gagné 40 % : 41 855 $/QALY gagné		

a Les valeurs d'utilité proviennent d'une source différente de celle du scénario de base.
b Le pourcentage d'œil traité qui est celui avec la meilleure vision est fixé à 4,4 %, tel qu'observé à l'entrée dans l'étude BRIGHTER (Tadayoni 2016).

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une bonne qualité méthodologique. Toutefois, l'INESSS s'est interrogé sur plusieurs éléments de l'analyse susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité différentiel. Les paramètres suivants ont donc été ajoutés ou modifiés :

- Horizon temporel et perspective : L'impact de la maladie sur la qualité de vie et l'autonomie à long terme justifie le choix d'un horizon à vie. Aussi, ces mêmes motifs expliquent l'utilisation d'une perspective sociétale plutôt que celle d'un ministère de la santé.
- Atteinte bilatérale : Afin d'être davantage représentatif de la situation clinique, des changements ont été apportés afin de tenir compte de l'atteinte bilatérale qui est estimée à 10 % des personnes.
- Œil doté de la meilleure vision : Selon les experts consultés, le pourcentage de patients dont l'œil traité est celui doté de la meilleure vision est fixé à 10 % pour les 2 années de traitement.
- Valeurs d'utilité : En ce qui concerne l'œil qui a la moins bonne vision, les valeurs d'utilité présentées par le fabricant ont été modifiées pour des valeurs jugées plus réalistes. De plus, en raison de l'inclusion de l'atteinte bilatérale, une série de valeurs d'utilité en lien avec chacun des états de santé a été ajoutée pour l'œil doté de la meilleure vision. Parmi les différentes séquences de valeurs proposées pour chacun des yeux, provenant de différentes sources issues de la documentation scientifique, le choix a notamment reposé sur la valeur d'utilité liée à l'état de santé qui a la meilleure acuité visuelle ainsi que sur le différentiel entre la valeur d'utilité liée à cet état et celle de l'état qui a la pire acuité

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).

visuelle. Aussi, de l'avis des experts consultés, le différentiel entre les valeurs d'utilité de ces états devrait être moins grand quand l'œil traité est celui qui a la moins bonne vision que lorsqu'il s'agit de l'œil doté de la meilleure vision.

- Durée de traitement : Les injections de l'aflibercept sont modélisées au cours des deux premières années seulement. Or, comme il a été démontré dans l'essai RETAIN (Campochiaro, 2014) qui porte sur le ranibizumab, certains patients peuvent bénéficier de l'administration d'un anti-VEGF au-delà de la deuxième année. Toutefois, en raison des limites de la modélisation, l'effet sur le ratio de la prolongation du traitement ne peut être estimé.

À la suite des modifications précédentes, l'INESSS estime que le ratio coût-utilité différentiel est de 89 376 $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) lorsqu'une perspective sociétale est adoptée. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios coût-utilité différentiels variant de 48 337 $/QALY gagné à 114 463 $/QALY gagné. Ces résultats témoignent notamment de l'incertitude associée aux valeurs d'utilité liées aux états de santé. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS est donc d'avis que l'aflibercept ne constitue pas une option efficiente et qu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OBVR.

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)

L'OVR est un trouble vasculaire rétinien fréquent et son incidence augmente avec l'âge. L'œdème maculaire qui peut en résulter peut entraîner des hémorragies intravitréennes. Sans traitement efficace, la vision des personnes atteintes peut se détériorer jusqu'à la cécité légale. Les personnes touchées par l'OVR voient leur qualité de vie grandement affectée. Une proportion élevée de personnes traitées avec l'aflibercept pourraient, entre autres, retrouver la capacité de lire, de travailler ou de conduire. En effet, le gain d'acuité visuelle obtenu avec l'aflibercept pourrait permettre, notamment, à certains d'entre eux d'atteindre l'acuité visuelle minimale requise pour la conduite automobile, au Québec (≥ 65 lettres). Ce sont des bénéfices majeurs pour les personnes atteintes et, conséquemment, pour leur famille.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire relative au remboursement de l'aflibercept pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OBVR. Elle repose sur des données épidémiologiques que l'INESSS a retenues lors de l'évaluation de l'analyse d'impact budgétaire du ranibizumab pour le traitement de la même indication. Le fabricant estime que le nombre d'yeux traités serait [redacted] serait inscrit aux listes des médicaments pour cette indication. De fait, il n'existe actuellement aucun traitement inscrit sur les listes pour l'OBVR. Ainsi, il est supposé que [redacted], [redacted] et [redacted] yeux seraient traités au cours de chacune des 3 premières années suivant l'ajout de l'indication reconnue. Pour cette analyse, le coût du traitement par œil est établi selon un nombre moyen de [redacted] injections d'aflibercept pour chaque année de traitement.

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).

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication à Eylea[MC] pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT[a]					
Fabricant	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Nombre d'yeux	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS	RAMQ	1 028 919 $	2 688 904 $	3 456 873 $	7 174 695 $
	Nombre d'yeux	145	247	253	645
IMPACT NET					
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
INESSS[b]	RAMQ	1 063 705 $	2 779 810 $	3 573 744 $	7 417 259 $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[c]			4 127 285 $
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés[d]			11 036 780 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c La fréquence de survenue des résolutions spontanées est augmentée de 55 % à 75 % (Mitry 2013).
d La fréquence de survenue des résolutions spontanées est diminuée de 55 % à 33 % (Mitry).

Le nombre d'yeux traités retenus par le fabricant est jugé adéquat. Toutefois, l'INESSS considère que certaines hypothèses nécessaires à l'estimation de l'impact budgétaire de l'aflibercept sont manquantes. Ainsi, il a réalisé une analyse basée sur les postulats additionnels suivants :

- Nombre d'injections : Pour la première année de traitement, il est anticipé que chaque patient recevrait [redacted] injections. Pour les deuxième et troisième années, la fréquence d'injection est établie à [redacted] et [redacted], respectivement. Ces nombres découlent d'une hypothèse voulant que le nombre total d'injections par patient avec l'aflibercept correspondrait à celui du ranibizumab, tel qu'observé dans les essais HORIZON et RETAIN.
- Durée de traitement : Il est estimé que tous les patients poursuivront leurs injections d'aflibercept pendant une deuxième année et que [redacted] % seront traités pendant une durée de 3 ans. Cette modification a un effet à la hausse sur les coûts par rapport aux estimations du fabricant.
- Un pourcentage d'abandons du traitement a été inclus, sur la base des données à 6 mois du groupe ayant reçu l'aflibercept dans l'essai VIBRANT.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 7,4 M$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'ajout de cette indication pour l'aflibercept. Toutefois, les estimations d'impact budgétaire pourraient être quelque peu différentes si l'utilisation de traitements pharmacologiques non approuvés pour cette indication et l'endroit où ils seraient administrés (clinique ou hôpital) étaient considérés. En effet, il est difficile d'estimer le nombre de patients qui reçoivent actuellement le bevacizumab et qui passeraient à l'aflibercept. De plus, la proportion de personnes qui prennent ce médicament en milieu hospitalier est inconnue.

Considérations particulières

Bien que l'INESSS soit sensible aux éléments cités précédemment, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'aflibercept n'est pas acceptable. L'INESSS est d'avis que dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'administration de l'aflibercept en injection intravitréenne chez les patients atteints d'une déficience visuelle due à un œdème maculaire

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).

consécutif à une OBVR ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il est responsable d'ajouter une indication reconnue à l'aflibercept aux listes des médicaments pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OBVR, si la condition ci-dessous est respectée.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable, en raison des constats suivants :

- Le ratio coût-utilité différentiel de l'aflibercept comparativement à la photocoagulation au laser se situe au-delà des valeurs jugées acceptables. De plus, il est empreint d'incertitude. Selon les analyses de sensibilité déterministes, il pourrait varier de 48 337 $/QALY gagné à 114 463 $/QALY gagné.
- L'impact budgétaire net sur le budget de la RAMQ est substantiel, soit de près de 7,4 M$ au cours des 3 premières années.

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

Motifs de la position unanime

- L'aflibercept améliore la vision des personnes atteintes d'OBVR par rapport à la photocoagulation au laser.
- L'efficacité se maintient jusqu'à 52 semaines.
- Le profil d'innocuité est jugé sécuritaire.
- Lorsque comparé à la photocoagulation au laser, l'aflibercept ne représente pas une option jugée efficiente; le ratio coût-utilité différentiel se situe au-delà des valeurs habituellement jugées acceptables et est empreint d'incertitude.
- À défaut d'une atténuation du fardeau économique, l'ajout de l'indication entraînerait des dépenses supplémentaires de l'ordre de 7,4 M$ au sein du budget de la RAMQ pour les 3 premières années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et coll.** Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion : Six month primary end point results of a phase III study. Ophtalmology 2010;117(6): 1102-12
- **Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J et coll**. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: The RETAIN study. Ophthalmology 2014;121(1):209-19.
- **Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et coll.** Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: The 24-week results of the VIBRANT study. Ophtalmology 2015;122:538-544.
- **Clark WL, Boyer DS, Heier JS, et coll**. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion. Ophthalmology 2016;123(2):330-336.

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).

- **Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, et coll.** Valuing condition specific health states using simulation contact lenses. Value Health 2009;12(5):793-9.
- **Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et coll.** Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: Long-term follow-up in the HORIZON trial. Ophthalmology 2012;119(4):802-9.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Lucentis[MC] – Œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne. INESSS; 2016. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Ao%C3%BBt_2016/Lucentis_2016_06.pdf
- **Mitry D, Bunce C, Charteris D**. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. Cochrane Database Syst Rev 2013; CD009510.
- **Regnier SA, Larsen M, Bezlyak V, et coll**. Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: A network meta-analysis. BMJ Open 2015;5:e007527. DOI:10.1136/bmjopen-2014-007527.
- **Tadayoni R**, Waldstein SM, Boscia F, et coll. Individualized stabilization criteria-driven ranibizumab versus laser in branch retinal vein occlusion: Six-month results of BRIGHTER. Ophtalmology [En ligne. Page publiée le 30 mars 2016] DOI: 10.1016/j.ophta.2016.02.030.

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 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).