

**EYLEA<sup>MC</sup>**

**Toutes indications**

**Avis transmis au ministre en mai 2021**

**Marque de commerce :** Eylea

**Dénomination commune :** Aflibercept

**Fabricant :** Bayer

**Forme :** Solution injectable (seringue)

**Teneur :** 40 mg/ml (0,177 ml)

**Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la seringue préremplie d'Eylea<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), de l'œdème maculaire diabétique (OMD), de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) et de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR), si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

#### **Indications reconnues pour le paiement**

- ◆ 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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

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.

L'administration recommandée est d'une dose de 2 mg par mois les trois premiers mois et tous les 2 mois par la suite. 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 ou la vertéporfine pour traiter le même œil.

- ◆ 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.

- ◆ pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine. L'œil à traiter doit également satisfaire aux 2 critères suivants :
  - acuité visuelle optimale après correction entre 6/12 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 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, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Il est à noter que l'aflibercept ne sera pas autorisé de façon concomitante avec le ranibizumab pour traiter le même œil.

- ◆ 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.

## 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. 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 forme néovasculaire (humide) de la DMLA;
- de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVCR;
- de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR;
- de l'OMD.

La fiole d'aflibercept est actuellement inscrite pour ces indications dans la section des médicaments d'exception des listes des médicaments. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de la solution injectable en seringue préremplie à usage unique d'aflibercept.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'aflibercept administré par voie intravitréenne a déjà été reconnue par l'INESSS pour l'ensemble des indications demandées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Santé Canada a approuvé la seringue préremplie d'aflibercept sur la base de données internes. L'absence d'étude clinique a été jugée acceptable pour ce produit, puisque la composition et la concentration de la solution contenue dans la seringue préremplie sont identiques à celles de la solution présente dans la fiole. Les propriétés physico-chimiques de ces produits sont par ailleurs similaires. Tout comme la solution contenue dans la fiole d'aflibercept, la seringue préremplie renferme une quantité de produit suffisante pour l'administration de 2 mg d'aflibercept, soit la dose nécessaire pour le traitement d'un œil.

### **Besoin de santé**

Actuellement, les patients atteints de DMLA, d'OMD ainsi que d'œdème maculaire consécutif à une OVCR ou à une OBVR peuvent être traités par des injections intravitréennes d'aflibercept, lesquelles sont préparées à partir de la solution injectable contenue dans la fiole. Par conséquent, la seringue préremplie d'aflibercept représenterait tout au plus une option de traitement additionnel. Cependant, la réduction des manipulations nécessaires avant l'injection avec la seringue préremplie d'aflibercept pourrait être avantageuse en réduisant le risque de contamination microbienne comparativement à la préparation de l'injection à partir de la solution contenue dans la fiole et pourrait ainsi accroître la sécurité des patients recevant une injection d'aflibercept.

**En conclusion**, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la solution injectable d'aflibercept en seringue préremplie à la concentration de 40 mg/ml.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie contenant 0,177 ml d'aflibercept à une concentration de 40 mg/ml est de 1 418 \$. Puisque chaque seringue permet une administration unique, le coût d'acquisition par injection de 2 mg par œil est également de 1 418 \$. Il est identique à celui obtenu avec la fiole, laquelle permet également l'administration d'une seule dose de 2 mg d'aflibercept par œil. Il convient de noter que la fréquence d'administration, peu importe la formulation, varie selon l'indication reconnue pour le paiement.

D'un point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif principal de comparer le coût d'un traitement avec la seringue préremplie d'aflibercept à celui avec la fiole, pour toutes les indications thérapeutiques inscrites sur les listes (DMLA, OBVR, OMD et OVCR). Cette analyse repose sur l'hypothèse selon laquelle l'efficacité et l'innocuité seraient similaires entre ces deux formulations. Elle est réalisée sur un horizon temporel d'un an ainsi que selon la perspective d'un ministère de la santé et des services sociaux. Les coûts considérés sont ceux d'acquisition des médicaments.

Le fabricant estime que le coût de traitement annuel avec la seringue préremplie est identique à celui avec la fiole, et ce, pour toutes les indications thérapeutiques concernées.

L'INESSS adhère aux hypothèses d'efficacité et d'innocuité similaires et considère donc que l'analyse de minimisation des coûts représente un devis adéquat. Ainsi, les constats économiques du fabricant sont jugés adéquats, à savoir que le coût de traitement par l'aflibercept sous forme de seringue préremplie est identique à celui sous forme de fiole. Par ailleurs, bien que cette dernière contienne une plus grande quantité de médicament, la quantité résiduelle est perdue après l'administration du traitement et ne

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

peut être utilisée pour le deuxième œil; le volume qu'il est possible d'utiliser est donc identique à celui de la seringue préremplie.

### 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)

Grâce à sa commodité, la nouvelle présentation d'aflibercept s'accompagne d'une préparation facilitée, associée à une économie de temps, pour les professionnels manipulant ce médicament.

#### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'aflibercept en seringue préremplie. Elle repose principalement sur des statistiques de facturation. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

#### Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre attendu d'ordonnances d'anti-VEGF (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre attendu de fioles d'aflibercept remboursées (sur 3 ans) <sup>a</sup>	s. o.	129 638, 146 399 et 163 151
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché de la seringue préremplie d'aflibercept (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ % <sup>b</sup>	85 %, 100 % et 100 %
Provenance des parts de marché	Fiole d'aflibercept	Fiole d'aflibercept
<b>COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Coût de l'aflibercept en	<u>Par ordonnance</u>	<u>Par unité</u>
Seringue préremplie	■ \$	1 418 \$
Fiole	■ \$	1 418 \$

Anti-VEGF : Inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire; s. o. : Sans objet.

a Nombre estimé à partir d'une extrapolation des données de facturation de la RAMQ du 1<sup>er</sup> janvier 2018 au 31 décembre 2020.

b Le fabricant estime que les fioles d'aflibercept représentent environ ■ % du marché des anti-VEGF et que ces parts demeureraient stables dans les trois prochaines années. Ces dernières légueraient donc ■, ■ et ■ % de leurs parts à la seringue préremplie dans les trois prochaines années.

Selon le fabricant, l'impact sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'aflibercept en seringue préremplie serait nul, avec le remboursement de ■ ordonnances.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté des modifications à un ensemble de valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : Le fabricant a réalisé ses estimations à partir des données historiques extraites de la base *IQVIA PharmaStat* et retient l'ensemble des demandes de remboursement d'anti-VEGF réclamées au régime public d'assurance médicaments. L'INESSS, pour sa part, circonscrit plutôt la taille du marché en ciblant le nombre attendu de fioles

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'aflibercept remboursées. Les tendances d'utilisation sont extrapolées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de janvier 2014 jusqu'à décembre 2020. Cela n'a pas d'effet sur l'impact budgétaire net, mais diminue la taille du marché ciblé, puisque l'utilisation du ranibizumab est exclue.

- Parts de marché de la seringue préremplie d'aflibercept : Le fabricant les estime à partir de celles qui auraient été observées pour le ranibizumab dans les trois années suivant l'octroi de son avis de conformité (2015 à 2018). L'INESSS retient une approche similaire, dans laquelle il s'appuie sur les parts de marché annuelles de la seringue de ranibizumab suivant son inscription en 2015 sur les listes des médicaments, comparativement à celles détenues par la fiole. Suivant cette tendance, il est attendu que les parts de marché de la seringue atteignent 100 % dès la deuxième année.
- Coût de l'aflibercept : L'analyse du fabricant présume qu'une ordonnance correspond à une unité et calcule donc son coût en conséquence, en y ajoutant la marge bénéficiaire du grossiste. À des fins de simplification, l'INESSS retient uniquement le coût d'acquisition unitaire dans son analyse, puisqu'il est identique pour les deux formulations et que ces dernières permettent une même durée de traitement. Conséquemment, il est présumé que la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien ne seraient pas différentiels. Ces modifications sont sans effet sur l'analyse d'impact budgétaire net.

**Impacts budgétaires de l'inscription de la seringue préremplie d'Eylea<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la DMLA, l'OBVR, l'OMD et l'OVCR (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	156 253 265 \$	207 593 655 \$	231 348 188 \$	595 195 108 \$
Nombre d'unités	110 193	146 399	163 151	419 743
<b>IMPACT NET<sup>b</sup></b>				
RAMQ	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge; OBVR : Œdème maculaire secondaire à une occlusion de la branche veineuse rétinienne; OMD : Œdème maculaire diabétique; OVCR : Œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale rétinienne.

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.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription des seringues préremplies d'aflibercept s'accompagnerait d'un impact budgétaire net nul sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années, pour le remboursement d'environ 420 000 seringues.

**CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI**

Il est recommandé au ministre d'inscrire la seringue préremplie de solution pour injection intravitréenne d'aflibercept sur les listes des médicaments, à certaines conditions. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de l'aflibercept par voie intravitréenne a déjà été reconnue pour le traitement des indications demandées.
- La composition et la concentration de la solution contenue dans la seringue préremplie sont identiques à celles de la solution contenue dans la fiole.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- La seringue préremplie d'aflibercept ne comble pas un besoin de santé; elle représente une option additionnelle. Elle permet toutefois de réduire les manipulations par rapport à sa présentation en fiole et pourrait ainsi réduire le risque de contamination microbienne.
- La seringue préremplie ainsi que la fiole sont toutes les deux à usage unique et du même prix unitaire. Cela fait que, indépendamment de l'indication thérapeutique, l'administration du traitement à l'aide de la seringue préremplie ne s'accompagne d'aucune augmentation du coût de traitement par patient. La seringue préremplie d'aflibercept est donc réputée efficace comparativement à la fiole. Toutefois, il convient de noter que cette dernière n'avait pas été jugée efficace lors de son évaluation pour le traitement de l'OBVR ([INESSS 2017](#)).

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle de la fiole d'aflibercept.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bayer Inc.** Eylea<sup>MC</sup>. Monographie de produit. 2020/12/22. [En ligne. Page consultée le 15 février 2021] <https://omr.bayer.ca/omr/online/eylea-pm-fr.pdf>.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Eylea<sup>MC</sup> - Œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR). Québec, Qc INESSS; 2017: disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2017/Eylea\\_OBVR\\_2017\\_02.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2017/Eylea_OBVR_2017_02.pdf).

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).