

AVIS AU MINISTRE
DE
L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS
du 24 avril 2014

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
25 mars 2014

24 avril 2014

TABLE DES MATIÈRES

1	STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS POUR LA MISE À JOUR DES LISTES ENTRANT EN VIGUEUR LE 24 AVRIL 2014	6
2	MÉDICAMENTS D'EXCEPTION.....	8
2.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION	8
	▪ <i>ADEMPAS^{MC} – Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique</i>	<i>8</i>
	▪ <i>EYLEA^{MC} – Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)</i>	<i>17</i>
2.2	RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS	26
	▪ <i>LUCENTIS^{MC} – Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)</i>	<i>26</i>

ANNEXE I : TABLEAU DES AVIS DE L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS

Veillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis 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). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

Le présent avis est transmis par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Chaque médicament qui a été soumis pour inscription a été évalué selon les cinq critères prévus à la loi par le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription. La valeur thérapeutique doit d'abord être reconnue. Par la suite, sont appréciés et évalués les aspects suivants :

- la justesse du prix;
- le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament;
- les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux;
- l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste en regard de l'objet du régime général.

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).

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président : **Monsieur Maurice Charlebois**
Administrateur de sociétés

Membres : **Docteur Howard Bergman, M.D.**
Directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

Docteur Luc Boileau, M.D.
Président-directeur général par intérim, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Docteur James Brophy, M. Eng., M.D., FRCPC, FACC, Ph. D.
Cardiologue, Centre universitaire de santé McGill, et professeur d'épidémiologie, Université McGill

Madame Sylvie Dupras, CPA-CGA
Directrice générale, Centre de réadaptation en déficience intellectuelle et en troubles envahissants du développement de la Mauricie et du Centre-du-Québec – Institut universitaire (CRDITED MCQ – IU)

Monsieur Carl Lacharité, Ph. D.
Professeur et chercheur – Département de psychologie, Université du Québec à Trois-Rivières

Madame Patricia Lefebvre, B. Pharm., M. Sc., FCSHP
Pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

Docteur Robert Maguire, M.D.
Agence de santé et de services sociaux du Bas-Saint-Laurent

Madame Louise Nadeau, Ph. D.
Professeure titulaire – Département de psychologie, Université de Montréal
Chercheure associée à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas de l'Université McGill

Madame Angèle St-Jacques, M. Sc. Inf. et Fellow Forces
Infirmière, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

Docteur Maryse Turcotte, M.D.
Directrice régionale des affaires médicales, universitaires et hospitalières de l'Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AUX FINS D'INSCRIPTION

- Président :** **Docteur Stéphane P. Ahern**, M.D., M.A., FRCPC, Ph. D.
Interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur adjoint de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal, co-directeur, Secteur évaluation et éthique, Centre de pédagogie appliquée aux sciences de la santé, Université de Montréal
- Vice-président :** **Docteur Mathieu Bernier**, M.D., FRCPC, CSPQ
Cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
- Membres :** **Docteur Michel Cauchon**, M.D., C.C.M.F., F.C.M.F.
Omnipraticien, Unité de médecine familiale Maizerets, CSSS de Québec-Nord, professeur agrégé, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval
- Monsieur Martin Darveau**, B. Pharm., M. Sc. (pratique pharm.), M. Sc. (sciences pharm.)
Pharmacien, Hôtel-Dieu de Lévis
- Monsieur Marc Desmarais**, B. Pharm, D.P.H., M. Sc.
Pharmacien, consultant en affaires pharmaceutiques
- Monsieur Pierre C. Dessureault**, Ph. D.
Professeur, École d'ingénierie, Université du Québec à Trois-Rivières
- Madame Marie-France Dubois**, B.Sc., M. Sc., Ph. D.
Professeure, Département des sciences de la santé communautaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke
- Madame Marie-Andrée Gosselin**, M. Éd.
Superviseure de stage, Faculté d'éducation, Université de Sherbrooke, consultante en éducation
- Monsieur Bernard Keating**, B. Th., M.A., Ph. D.
Professeur titulaire, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval, professeur d'éthique, Faculté de pharmacie, Université Laval
- Monsieur Jean Lachaine**, B. Pharm., Ph. D.
Pharmacien, pharmacoeconomiste, professeur agrégé, Université de Montréal
- Docteur Richard G. Lalonde**, M.D., FRCPC, CSPQ
Interniste-infectiologue, médecin pratiquant, Service des maladies infectieuses, Centre de santé McGill, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université McGill

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).

Docteur Jacques Morin, M.D., M. Sc., FRCPC
Gériatre, Hôpital de l'Enfant-Jésus

Monsieur Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS
Pharmacien d'établissement, Hôpital Saint-François d'Assise (CHUQ)

Madame Suzanne Philips-Nootens, M.D., LL.B., LL.M.
Professeure, Faculté de droit, Université de Sherbrooke

Docteure Danielle Pilon, M.D., M. Sc., FRCPC
Spécialiste en médecine interne et en pharmacologie clinique, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke

Monsieur Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacien, gestionnaire de l'Unité d'évaluation et d'information des médicaments, Département de pharmacie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Docteur Jean-Pierre Tétrault, M.D., M. Sc.
Professeur associé (anesthésiologie), Université de Sherbrooke

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 avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription, le refus ou le retrait de médicaments pour la *Liste de médicaments* du régime général ainsi que pour la *Liste de médicaments — Établissements*, qui entreront en vigueur le 24 avril 2014, apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités pour cette mise à jour des listes de médicaments.

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).

1 STATISTIQUES SUR LES TRAVAUX EFFECTUÉS POUR LA MISE À JOUR DES LISTES ENTRANT EN VIGUEUR LE 24 AVRIL 2014

Nombre de produits – par recommandation

(Note : Dans ce tableau, un produit correspond à une dénomination commune, une forme et une teneur pour un fabricant donné.)

RÉSULTAT DES TRAVAUX

Avril 2014

	RÉGIME GÉNÉRAL		ÉTABLISSEMENTS	
Recommandations quant à l'inscription				
Nouveaux produits / nouvelles indications	Nombre	Répartition	Nombre	Répartition
Recommandation d'inscription	6	85,7%	6	100,0 %
Section régulière	0	0,0%	0	0,0 %
Médicament d'exception	6	85,7%	6	100,0 %
Ajout indication (RGAM) / critère reconnu (Étab)	0	0,0%	0	0,0 %
Recommandation de refus	0	0,0%	0	0,0 %
Valeur thérapeutique	0	0,0%	0	0,0 %
Autre	0	0,0%	0	0,0 %
Autre*	0	0,0%	0	0,0 %
Demande retirée par le fabricant	0	0,0%	0	0,0 %
Dossiers dont l'étude demeurerait en cours **	0	0,0%	0	0,0 %
Sous-total	6	85,7 %	6	100,0 %
Réévaluations - médicaments d'exception	Nombre	Répartition	Nombre	Répartition
Transfert comme médicaments d'exception	0	0,0%	0	0,0%
Transfert à la section régulière	0	0,0%	0	0,0%
Transfert à la section régulière refusé	0	0,0%	0	0,0%
Modifications indications (RGAM) / critère reconnu (Étab)	1	14,3%	0	0,0%
Acceptées	1	14,3%	0	0,0%
Refusées	0	0,0%	0	0,0%
Recommandation de retrait	0	0,0%	0	0,0%
Maintien du statut	0	0,0%	0	0,0%
Sous-total	1	14,3 %	0	0,0 %
TOTAL	7	100,0 %	6	100,0 %

N.B. Un dossier peut faire l'objet de plus d'une décision.

* Autre : Médicaments ajoutés à la liste des médicaments remboursés par le *Programme de gratuité des médicaments pour le traitement des maladies transmissibles sexuellement*

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).

(MTS) ou au *Programme de gratuité des médicaments pour la chimioprophylaxie et le traitement de la tuberculose*.

**** Dossiers maintenus à l'étude**

Nombre de dossiers - par type de dossier

(Note : Dans ce tableau, un dossier correspond à une dénomination commune pour une indication donnée et pour un fabricant donné. Chaque dossier peut donc contenir plusieurs produits, formes et teneurs.)

Dossiers	Avril 2014
Expertise externe ¹	3
Total	3

¹ Expertise par les membres du CSEMI et/ou experts externes

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).

2 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

ADEMPAS^{MC} – Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

AVRIL 2014

Marque de commerce : Adempas

Dénomination commune : Riociguat

Fabricant : Bayer

Forme : Comprimé

Teneurs : 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg et 2,5 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le riociguat est un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs). L'usage de ce produit augmente la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), ce qui mène à une vasodilatation et à une diminution du remodelage vasculaire associé à l'hypertension pulmonaire. Il est indiqué « pour le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable (HPTEC, groupe 4 de l'OMS) ou de l'HPTEC persistante ou récurrente après le traitement chirurgical, chez les adultes (≥ 18 ans) atteints d'hypertension pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS ».

L'HPTEC se caractérise par la présence d'une obstruction thromboembolique qui restreint la circulation sanguine et augmente la pression dans les artères pulmonaires. Il s'agit d'une maladie rare qui affecte des patients qui peuvent être jeunes (50 % des cas sont observés entre 18 ans et 45 ans) et qui mène potentiellement à des complications sévères (insuffisance cardiaque droite) et au décès, si elle n'est pas prise en charge. L'endartériectomie pulmonaire, c'est-à-dire une chirurgie où on retire l'obstruction ainsi que des tissus fibreux associés, constitue la seule option thérapeutique potentiellement curative. Cependant, certains patients atteints d'HPTEC ne sont pas considérés admissibles à cette procédure et d'autres présentent une hypertension pulmonaire persistante ou récurrente après la chirurgie. Mis à part le riociguat, aucun traitement n'est homologué par Santé Canada pour la prise en charge de ces patients. Conséquemment, des médicaments indiqués pour l'hypertension artérielle pulmonaire, principalement le bosentan (Tracleer^{MC} et versions génériques) et le sildénafil (Revatio^{MC} et versions génériques), sont utilisés dans la pratique clinique.

Il s'agit de la première évaluation d'Adempas^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le fabricant a demandé une évaluation prioritaire pour motif thérapeutique. Comme la demande satisfait aux critères d'évaluation prioritaire, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III CHEST-1 (Ghofrani 2013) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Cet essai multicentrique, à répartition aléatoire et à

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

double insu évalue l'efficacité et l'innocuité du riociguat comparativement à celles du placebo chez 261 patients atteints d'HPTEC inopérable ou encore persistante ou récurrente à la suite d'une endartériectomie pulmonaire. Afin d'être admissibles à l'étude, les participants devaient répondre à certains critères hémodynamiques et être capables de marcher une distance de 150 m à 450 m au test de marche de 6 minutes (TM6M). L'inadmissibilité d'un patient à l'endartériectomie devait être évaluée par un chirurgien ayant une bonne expérience dans ce type de procédure. Un comité central d'arbitrage était impliqué dans cette évaluation pour une majorité des cas (51 %). Le riociguat était amorcé à une dose de 1 mg administrée trois fois par jour. Un ajustement de dose selon la tension artérielle systolique était effectué toutes les deux semaines durant les huit premières semaines de l'étude. Par la suite, le traitement était administré durant huit semaines supplémentaires à la dose maximale tolérée. Le paramètre d'évaluation principal était la variation de la distance au TM6M entre le début de l'étude et la fin de la période de traitement. Une analyse statistique hiérarchique était appliquée pour les paramètres d'évaluation secondaires. L'analyse était effectuée selon l'intention de traiter. Une analyse *per protocole* et d'autres analyses selon différentes méthodes d'imputation des données manquantes ont été également menées en guise d'analyse de sensibilité. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CHEST-1 (Ghofrani 2013)

Paramètres d'évaluation ^a	Riociguat (n = 173)	Placebo (n = 88)	Différence (IC 95 %) ^b Valeur p
Variation de la distance au test de marche de 6 minutes (mètre)	+39	-6	+46 (25 à 67) p < 0,001
Variation de la résistance vasculaire pulmonaire (dyn.sec.cm ⁻⁵)	-226	+23	-246 (-303 à -190) p < 0,001
Variation des NT-proBNP ^c (pg/ml)	-291	+76	-444 (-843 à -45) p < 0,001
Proportion de patients présentant une variation de la classe fonctionnelle de l'OMS ^d	Amélioration : 33 % Maintien : 62 % Détérioration : 5 %	Amélioration : 15 % Maintien : 78 % Détérioration : 7 %	p = 0,003
Proportion de patients présentant un événement lié à une détérioration clinique	2 %	6 %	p = 0,17

a Résultats obtenus après 16 semaines de traitement

b Différence des moyennes des moindres carrés et intervalle de confiance à 95 %

c *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*

d Organisation mondiale de la santé

Les résultats indiquent que l'usage du riociguat entraîne une amélioration de la capacité à l'exercice, ce qui se traduit par une augmentation de la distance parcourue au TM6M comparativement à la prise du placebo. L'ampleur de cette différence est considérée comme cliniquement significative et, selon les experts consultés, elle est semblable à ce qui a déjà été reconnu avec d'autres traitements dans d'autres pathologies, notamment en hypertension artérielle pulmonaire. Les analyses de sensibilité effectuées démontrent également un effet significatif pour le riociguat. En outre, les résultats des analyses de sous-groupes permettent de constater que le gain de distance se maintient en fonction de nombreuses caractéristiques des patients à l'étude. L'effet du traitement semble toutefois légèrement plus marqué chez les patients inopérables comparativement à ceux qui présentent une maladie persistante ou

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).

récurrente après la chirurgie. Une proportion plus faible de patients présentant ce dernier type d'atteinte (28 % contre 72 %) pourrait expliquer ce résultat. De plus, des résultats en faveur du riociguat pour certains paramètres d'évaluation secondaires, tels qu'une diminution de la résistance vasculaire pulmonaire, une diminution de la concentration du *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) et une amélioration de la classe fonctionnelle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sont observés. Toutefois, malgré une tendance toujours en faveur du riociguat, la différence dans la fréquence d'événements liés à une détérioration clinique n'est pas statistiquement significative entre les deux groupes. Ce résultat s'explique potentiellement par la courte durée du suivi.

Des analyses exploratoires montrent que le riociguat est associé à une amélioration de la qualité de vie qui est mesurée par l'échelle de dyspnée de Borg ainsi que par le questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension* (EQ-5D). Cependant, l'amélioration obtenue à l'échelle *Living with Pulmonary Hypertension* n'était pas statistiquement significative. De l'avis des experts, à la lumière de ces résultats, l'usage du riociguat semble être associé à une légère amélioration de la qualité de vie.

En ce qui concerne l'innocuité, le riociguat semble bien toléré et les effets indésirables les plus fréquents avec cet agent sont attendus compte tenu de son mécanisme d'action. Il s'agit de céphalées (25 % contre 14 %), d'étourdissements (23 % contre 12 %) et d'hypotension (9 % contre 3 %). Les ajustements de dose initiaux et lors de la prise en charge des effets indésirables permettent d'en réduire la gravité et la fréquence.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Sa validité interne est jugée adéquate. Elle présente cependant certaines limites méthodologiques, soit :

- De l'avis des experts, la symptomatologie des patients traités en clinique correspond habituellement à celle associée à la classe fonctionnelle III de l'OMS. Malgré que la majorité des patients à l'étude était en classe fonctionnelle III (64 %), une proportion considérable était en classe II (31 %). Étant donné que les critères d'inclusion comprenaient une contrainte de distance maximale au TM6M, les patients en classe II étaient probablement plus gravement atteints que ceux de la classe II en général, ce qui entache la validité externe de l'étude chez les patients de cette classe fonctionnelle. Hormis cet élément la validité externe est jugée adéquate.
- Le paramètre d'évaluation principal, soit la distance au TM6M, est jugé acceptable. Cependant, un paramètre composite tenant compte d'événements de morbidité et de mortalité aurait été plus souhaitable.
- La durée de l'étude (16 semaines) est jugée courte considérant le caractère chronique du traitement. Cependant, elle se compare à celle de la plupart des autres essais cliniques réalisés dans cette indication et dans d'autres types d'hypertension pulmonaire.

Comparaison entre le riociguat et le bosentan

Malgré l'absence d'indication de Santé Canada pour le traitement de l'HPTEC inopérable ou d'une atteinte persistante ou récurrente après une chirurgie, le bosentan constitue un comparateur actif approprié compte tenu de son utilisation actuelle. Aucune étude clinique ne compare directement le riociguat avec le bosentan. Afin de palier cette absence de données probantes, le fabricant a fourni une comparaison indirecte non publiée qui se base sur les résultats de l'étude CHEST-1 pour le riociguat et de l'étude BENEFiT (Jaïs 2008) pour 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).

bosentan. En complément de cette analyse, l'INESSS a également effectué la mise en parallèle des résultats de ces deux études.

Bien que conscients des limites inhérentes à la comparaison indirecte d'études, les experts consultés sont d'avis que les résultats d'efficacité obtenus avec le riociguat semblent d'une ampleur légèrement supérieure à ceux obtenus avec le bosentan, particulièrement en ce qui a trait à la distance au TM6M. En ce qui concerne l'innocuité, l'hypotension apparaît plus fréquente avec l'emploi du riociguat alors que l'usage du bosentan semble plutôt associé à des dysfonctions hépatiques.

Il convient de noter que, selon son utilisation clinique dans l'indication visée, le sildénafil constitue un autre comparateur pertinent à considérer. Celui-ci a également été inclus dans la comparaison indirecte du fabricant. Cependant, la seule étude à répartition aléatoire qui documente l'efficacité du sildénafil pour le traitement de cette condition ne comporte que 19 patients (Suntharalingam 2008). Ainsi, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'efficacité comparative des deux agents.

En conclusion, le riociguat entraîne une augmentation de la capacité à l'exercice jugée cliniquement significative, telle que mesurée par la distance au TM6M. De plus, l'usage de cet agent est associé à des résultats favorables sur d'autres paramètres d'évaluation intermédiaires comme la résistance vasculaire pulmonaire, la concentration du NT-proBNP, la classe fonctionnelle de l'OMS ainsi que certains paramètres hémodynamiques. Les résultats exploratoires de qualité de vie indiquent que celle-ci semble s'améliorer légèrement avec l'usage du riociguat. Le produit semble bien toléré, les effets indésirables les plus souvent rapportés sont attendus compte tenu du mécanisme d'action et les ajustements de dose permettent d'en réduire la gravité et la fréquence. En conséquence, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du riociguat pour le traitement de l'HPTEC inopérable ou encore persistante ou récurrente après le traitement chirurgical, chez les patients en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS.

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

Le coût de traitement mensuel avec le riociguat est de 3 848 \$. Ce coût est semblable à celui de Tracleer^{MC} (3 851 \$) qui est utilisé en clinique. Par contre, il est plus élevé que celui des versions génériques du bosentan, qui est de 1 348 \$. De plus, son coût est plus élevé que celui du sildénafil (520 \$) et du tadalafil (730 \$), qui sont également utilisés pour le traitement de l'HPTEC.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a présenté une analyse coût-conséquences et une analyse coût-utilité comparant le riociguat aux meilleurs soins de soutien ainsi qu'au bosentan chez une population atteinte d'HPTEC inopérable ou encore persistante ou récurrente après une chirurgie. L'analyse coût-utilité n'a pas été retenue par l'INESSS notamment pour les raisons suivantes :

- En l'absence de données sur l'évolution naturelle de l'HPTEC, les résultats à 16 semaines de CHEST-1 des sujets prenant le placebo ont été extrapolés sur un horizon à vie, ce qui amène une grande incertitude.
- L'efficacité relative entre le riociguat et le bosentan n'est pas appuyée par des données probantes. Elle est générée par le modèle à partir des changements de classes fonctionnelles de l'OMS.

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

- Les constats de cette analyse reposent sur les extrapolations des données de l'étude CHEST-1 et d'une étude de prolongation ouverte effectuée à la suite de celle-ci (CHEST-2, non publiée) pour le riociguat et sur une hypothèse d'efficacité constante dans le temps avec le bosentan (BENEFiT).
- Une réduction de la mortalité avec le riociguat comparativement au bosentan est considérée alors qu'aucune étude clinique ne montre que le riociguat diminue le risque de mortalité.

L'analyse coût-conséquences retenue par l'INESSS présente les caractéristiques qui suivent :

- un horizon temporel de 16 semaines;
- des données d'efficacité et d'innocuité qui proviennent des études CHEST-1 et BENEFiT;
- une perspective du ministère de la santé, dans laquelle sont retenus les coûts médicaux directs tels que ceux associés aux médicaments, aux visites chez le médecin, aux tests de laboratoire et aux effets indésirables. Une perspective sociétale considère, en plus des coûts directs, ceux associés aux pertes de productivité des patients et des aidants naturels ainsi que ceux liés à l'absentéisme occasionné par les visites médicales.

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).

Analyse coût-conséquences comparant le riociguat au bosentan et aux meilleurs soins de soutien pour le traitement de l'HPTEC inopérable ou encore persistante ou récurrente à la suite d'une chirurgie

	Riociguat		Bosentan	
Résultats cliniques (par rapport au placebo) ^a	INESSS			
Test de marche de 6 minutes en mètres (valeur p)	+46 (p < 0,0001)		+2 (p = 0,5449)	
Résistance vasculaire pulmonaire en dyn.sec.cm ⁻⁵ (valeur p)	-246 (p < 0,0001)		-176 (p < 0,0001)	
Amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS	p = 0,0026		n.s.	
Délai d'aggravation clinique	n.s.		n.s.	
Mortalité	n.s.		n.s.	
Effets indésirables	Hypotension, céphalées et étourdissements		Dysfonctions hépatiques, œdème périphérique, céphalées et palpitations	
Coûts pour 16 semaines	Fabricant	INESSS	Fabricant	INESSS
Médicaments	■ \$	14 364 \$	■ ^b ou ■ ^c \$	14 376 \$ ^b ou 5 031 \$ ^c
Amorce du traitement	■ \$	270 \$	■ \$	193 \$
Visites de suivi associées au médicament	■ \$	0 \$	■ \$	39 \$
Tests de suivi	■ \$	0 \$	■ \$	45 \$
Prise en charge des effets indésirables	■ \$	232 \$	■ \$	294 \$
Pertes de productivité et absentéisme pour le suivi médical	■ \$	9 670 \$	■ \$	9 670 \$
Frais de déplacements pour les visites médicales et les tests	■ \$	48 \$	■ \$	48 \$
Coûts totaux - perspective du ministère de la santé	■ \$ (c. ■ \$) ^d	14 866 \$ (c. 310 \$) ^d	■ ^b ou ■ ^c \$ (c. ■ \$) ^d	14 948 \$ ^b ou 5 602 \$ ^c (c. 450 \$) ^d
Coûts totaux - perspective sociétale	■ \$ (c. ■ \$) ^d	24 584 \$ (c. 9 665 \$) ^d	■ ^b ou ■ ^c \$ (c. ■ \$) ^d	24 666 \$ ^b ou 15 321 \$ ^c (c. 9 805 \$) ^d

a Selon les études CHEST-1 et BENEFIT dont les résultats sont mesurés à 16 semaines

b Résultats pour Tracleer^{MC}

c Résultats pour la version générique du bosentan

d Résultats pour les meilleurs soins de soutien

n.s. Résultat non significatif

c. Contre

Selon l'INESSS, une analyse coût-conséquences est une méthodologie adéquate dans la situation actuelle. En effet, elle constitue une approche transparente dans un contexte où il s'avère difficile d'extrapoler les résultats à long terme du bosentan dont les données de prolongation sont non publiées et où des données sur l'évolution de la maladie sont manquantes. Toutefois, l'horizon temporel de 16 semaines pour une maladie chronique est court. De plus, le sildénafil aurait été un comparateur à retenir, mais n'a pu l'être en l'absence de bonnes données cliniques dans cette indication. Selon la mise en parallèle des résultats des deux études, le riociguat semble procurer un meilleur résultat sur la distance au TM6M que 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).

bosentan et les meilleurs soins de soutien. En dépit de cela, cette analyse pharmacoéconomique ne permet pas de capter quels seraient les coûts évités en soins de santé et en perte de productivité lorsque le riociguat est administré comparativement à ses comparateurs. En effet, aucune donnée ne fait le lien entre ce paramètre intermédiaire et des paramètres cliniques tels que la mortalité et les hospitalisations.

L'analyse de coûts présentée par le fabricant est réaliste. Par contre, elle incorpore des coûts distincts en hospitalisation pour l'insuffisance cardiaque droite et l'aggravation de l'hypertension pulmonaire pour le bosentan. Les proportions de ces effets indésirables ne sont pas nécessairement additives comme il est supposé dans cette analyse, ce qui pourrait surestimer les coûts. De plus, aucune donnée clinique ne montre que le riociguat diminue ces hospitalisations. Notons que les frais de déplacement pour les visites médicales et l'absentéisme associé aux tests de suivi avec le bosentan n'ont pas été inclus par le fabricant et ont été ajoutés dans l'analyse de l'INESSS.

En somme, le riociguat semble procurer des bénéfices sur la distance au TM6M par rapport aux meilleurs soins de soutien et au bosentan. De l'analyse de coûts, il ressort que :

- Son coût de traitement plus élevé n'est pas justifié par rapport à celui associé aux meilleurs soins de soutien, car aucune donnée ne démontre que le riociguat permet d'éviter des événements cliniques coûteux.
- Le coût d'usage à 16 semaines est semblable entre le riociguat et Tracleer^{MC}, peu importe la perspective considérée. Par contre, celui associé à la version générique du bosentan est beaucoup moins élevé. Selon un expert consulté et les données de facturation de la RAMQ de décembre 2011 à janvier 2014, seul le médicament innovateur a été utilisé pour cette indication.
- La comparaison avec le sildénafil aurait été souhaitable, mais est irréalisable en raison de la faiblesse de la preuve pour ce produit dans l'indication visée.

Considérant l'ensemble de ces éléments, l'INESSS ne peut pas se prononcer sur les 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

Dans l'analyse d'impact budgétaire du fabricant, il est supposé qu'environ [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments seraient admissibles à recevoir un traitement pour l'HPTEC inopérable ou encore persistante ou récurrente après une chirurgie au cours des trois prochaines années. Le riociguat irait chercher des parts de marché principalement [REDACTED]

[REDACTED]. Les parts de marché estimées pour le riociguat seraient de [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] % au cours des trois prochaines années. Une croissance annuelle du marché de [REDACTED] % est anticipée.

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 net de l'inscription d'Adempas^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	████ \$	████ \$	████ \$	████ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			████ \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			████ \$
INESSS ^{a,b}	RAMQ	97 020 \$	167 765 \$	220 451 \$	484 236 \$

a Estimation qui inclut la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

b Le riociguat coûterait environ 484 236 \$ au cours des trois prochaines années au budget de la RAMQ. Toutefois, comme le produit est déjà autorisé à des personnes assurées qui pourraient le recevoir par le biais de la mesure du patient d'exception, l'impact budgétaire net triennal de son inscription serait inférieur au coût estimé.

Selon l'INESSS, l'analyse d'impact budgétaire du fabricant est adéquate. Toutefois, en consultant les données de facturation de la RAMQ pour la mesure du patient d'exception pour l'HTPEC, on constate que cinq autorisations pour le riociguat avaient déjà été émises. Cela est █████ à ce qui est prévu lors de la première année d'inscription dans le scénario du fabricant. Ainsi, les parts de marché prévues sont sous-estimées. Elles pourraient atteindre au moins 38 % dès la première année d'inscription. Par la suite, l'INESSS suppose que les nouveaux patients seraient majoritairement traités avec le riociguat, qui est le seul à être homologué pour l'HTPEC. Les parts de marché du riociguat pour la deuxième année et la troisième année seraient de 50 % et 60 %, respectivement. L'ajout du riociguat à la *Liste de médicaments* entraînerait des coûts supplémentaires d'environ 484 000 \$ pour le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années dont une partie aurait été remboursée par le biais de la mesure du patient d'exception.

Besoin de santé

Les patients atteints d'HPTEC inopérable ou encore persistante ou récurrente après une endartériectomie pulmonaire sont confrontés à un pronostic sombre, tant pour leur qualité de vie que pour leur espérance de vie. Mis à part le riociguat, aucun traitement n'est homologué par Santé Canada pour la prise en charge des patients présentant ces types d'atteintes. Conséquemment, des médicaments sont utilisés en clinique hors indication, et ce, par le biais de la mesure du patient d'exception. Ainsi, un besoin de santé non comblé existe pour les patients qui présentent cette atteinte.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Comparativement au placebo, le riociguat entraîne une augmentation de la capacité à l'exercice jugée cliniquement significative, telle que mesurée par la distance au TM6M.
- Le produit est également associé à des résultats favorables quant à la résistance vasculaire pulmonaire, à la concentration du NT-proBNP, à la classe fonctionnelle de l'OMS ainsi qu'à certains paramètres hémodynamiques.
- Le produit semble bien toléré, les effets indésirables le plus souvent rapportés sont attendus compte tenu du mécanisme d'action et les ajustements de dose permettent d'en réduire la gravité et la fréquence.
- Selon une comparaison indirecte, le riociguat semble procurer des bénéfices sur la distance au TM6M par rapport au bosentan qui est utilisé hors indication.
- Le coût d'usage à 16 semaines du riociguat est semblable à celui de Tracleer^{MC}. Il est beaucoup plus élevé que celui de la version générique du bosentan, qui n'est pas

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).

employée en pratique, et que celui des meilleurs soins de soutien. Ainsi, l'INESSS ne peut pas se prononcer sur les critères économique et pharmacoéconomique.

- L'ajout du riociguat à la *Liste de médicaments* entraînerait des coûts supplémentaires d'environ 484 000 \$ pour le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années dont une partie aurait été remboursée par le biais de la mesure du patient d'exception.
- Mis à part le riociguat, aucun traitement n'est actuellement homologué par Santé Canada pour la prise en charge des patients présentant une HPTEC inopérable ou encore persistante ou récurrente après une endartériectomie pulmonaire. Ainsi, un besoin de santé non comblé existe pour les patients qui présentent cette atteinte.

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

- ♦ en monothérapie, pour le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique de classe fonctionnelle II ou III de l'OMS, qu'elle soit inopérable ou encore persistante ou récurrente après un traitement chirurgical.

Les personnes doivent être évaluées et suivies par des médecins œuvrant dans des centres actuellement désignés, spécialisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et coll.** Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(4):319-29.
- **Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, et coll.** Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(25):2127-34.
- **Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et coll.** Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008;134(2):229-36.

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).

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.).

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

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).

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 <i>per protocole</i>^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, 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.

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).

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 VFQ-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 rétinienues (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 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

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).

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 quatre 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 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

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).

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 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

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).

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 ■■■ pour la première année et de ■■■ pour les années subséquentes;
- pour le ranibizumab, une fréquence d'injection de ■■■ pour la première année et de ■■■ 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})	■■■ \$	■■■ \$	1 418 \$
Ranibizumab (Lucentis ^{MC})	■■■ \$	■■■ \$	1 575 \$
Différence	■■■ \$	■■■ \$	-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 ■■■ la première année et de ■■■ les années subséquentes pour l'aflibercept et de ■■■ la première année et de ■■■ 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 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.

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).

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.

CONSEQUENCES 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 █ % de celles █ et qu'il s'accaparerait █ %, █ % et █ % des parts de marché de █ 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 █.

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	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			█ \$
		Pour trois ans, économies les plus élevées			█ \$
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.

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

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).

disponible à un coût moins élevé, et qui transfèreraient 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.

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.

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).

- **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).

2.2 RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS

LUCENTIS^{MC} – Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

AVRIL 2014

Marque de commerce : Lucentis

Dénomination commune : Ranibizumab

Fabricant : Novartis

Forme : Solution injectable

Teneur : 10 mg/ml

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ranibizumab est un inhibiteur du facteur de croissance vasculaire endothélial de type A (VEGF-A), une cytokine qui joue un rôle primordial dans l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire. Sa liaison avec le VEGF-A bloque le processus de vascularisation au niveau de la choroïde. Lucentis^{MC} est notamment indiqué « pour le traitement de la forme néovascularisée, dite humide, de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ». Il est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception pour cette indication, selon certaines conditions. Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue de Lucentis^{MC} en raison de la présente recommandation concernant l'inscription de l'aflibercept (Eylea^{MC}) sur les listes de médicaments à l'occasion des travaux d'évaluation actuels.

BREF HISTORIQUE

Novembre 2007 Inscription de Lucentis^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la DMLA à certaines conditions

L'indication actuellement reconnue est 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 tel 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

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).

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 par mois et par œil. Il est à noter que le ranibizumab ne sera pas autorisé de façon concomitante avec la vertéporfine pour traiter le même œil.

Toutefois, le ranibizumab demeure couvert par le Régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 12 mois précédant le 1^{er} février 2010 et si son coût a déjà été assumé en vertu de ce régime dans le cadre des indications prévues à la présente annexe.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE / JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

La valeur thérapeutique du ranibizumab pour le traitement des personnes atteintes de la forme néovasculaire de la DMLA a été reconnue lors de la première évaluation de ce produit sur la base des études ANCHOR (Brown 2006) et MARINA (Rosenfeld 2006). Les résultats démontrent que le ranibizumab stabilise l'acuité visuelle chez la majorité des patients et entraîne une amélioration de la vision chez un tiers des sujets tandis que la vision se détériore chez les sujets assignés aux traitements de contrôle.

À l'occasion des présents travaux de mise à jour des listes de médicaments, un autre agent anti-VEGF, l'aflibercept, est évalué et une recommandation d'inscription sur les listes de médicaments est formulée. L'efficacité et l'innocuité de l'aflibercept sont jugées semblables à celles du ranibizumab. Toutefois, il n'existe pas de données sur l'administration concomitante de ces deux médicaments. Par conséquent, l'INESSS est d'avis que l'usage simultané de ranibizumab et d'aflibercept pour le traitement du même œil ne doit pas être autorisé.

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé à l'indication reconnue de ce produit n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'analyse appréciée antérieurement.

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)

En ce qui concerne l'impact budgétaire, selon l'INESSS la modification recommandée à l'indication reconnue n'affecte pas les coûts de traitement des médicaments impliqués. Il n'y a pas d'impact financier au budget de la RAMQ.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Lucentis^{MC} pour le traitement de la dégénérescence maculaire. L'indication reconnue deviendrait 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;

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).

- 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 par mois et par œil. Il est à noter que le ranibizumab ne sera pas autorisé de façon concomitante avec l'aflibercept ou la vertéporfine pour traiter le même œil.

Toutefois, le ranibizumab demeure couvert par le Régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 12 mois précédant le 1^{er} février 2010 et si son coût a déjà été assumé en vertu de ce régime dans le cadre des indications prévues à la présente annexe.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et coll.** Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355(14):1432-44.
- **Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et coll.** Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355(14):1419-31.

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).

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
BAYER	Adempas	riociguat	Co.	0,5 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
BAYER	Adempas	riociguat	Co.	1 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
BAYER	Adempas	riociguat	Co.	1,5 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
BAYER	Adempas	riociguat	Co.	2 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
BAYER	Adempas	riociguat	Co.	2,5 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
BAYER	Eylea	afibercept	Sol. Inj.	40 mg/mL (1 mL)	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
NOVARTIS	Lucentis	ranibizumab (OMD)	Sol. Inj.	10 mg/mL (0,23 mL)	Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception