

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Faricimab (Vabysmo)

Indication : Dans le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire (humide ou exsudative) liée à l'âge.

Promoteur : Hoffmann-La Roche

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Vabysmo?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Vabysmo dans le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire (humide ou exsudative) liée à l'âge (DMLA néovasculaire), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Vabysmo ne doit être remboursé que dans le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire (humide ou exsudative) liée à l'âge, conformément à l'indication approuvée par Santé Canada.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Vabysmo ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un ophtalmologiste expérimenté dans la prise en charge de la dégénérescence maculaire néovasculaire (humide ou exsudative) liée à l'âge et son coût par administration ne doit pas dépasser celui du traitement le moins cher actuellement remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement de cette affection.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes de deux essais cliniques, Vabysmo est non inférieur à Eylea pour préserver ou améliorer la clarté et l'acuité visuelle chez les patients atteints de DMLA néovasculaire.
- Les patients soulignent le besoin de nouveaux traitements qui exigent moins d'injections. Bien que Vabysmo puisse être administré en intervalles allant jusqu'à 16 semaines, il n'y a pas suffisamment de données probantes montrant que ce médicament entraîne une réduction des injections comparativement aux autres traitements de la DMLA néovasculaire.
- Il n'y a pas suffisamment de données probantes qui donnent à penser que Vabysmo est supérieur à d'autres traitements utilisés contre la DMLA néovasculaire qui sont remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics. Par conséquent, le prix de Vabysmo ne devrait pas dépasser celui du traitement le moins cher actuellement remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics, de façon que le remboursement ne contribue pas à accroître les budgets de ces régimes.
- Vabysmo pourrait faire grimper les coûts pour les régimes d'assurance médicaments publics; cependant, si cela se produisait, son prix devrait être sous celui du traitement le moins cher actuellement remboursé.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la dégénérescence maculaire néovasculaire (humide ou exsudative) liée à l'âge?

La DMLA néovasculaire est une maladie de l'œil caractérisée par une perte de sang et de liquide des néovaisseaux sanguins anormaux formés sous la macula, la partie centrale de la rétine, qui entraîne des lésions à la rétine et peut mener à une perte irréversible de la vision centrale. On estime que la DMLA néovasculaire touche plus de 150 000 personnes au Canada.

Besoins non comblés en contexte de dégénérescence maculaire néovasculaire (humide ou exsudative) liée à l'âge

Les patients atteints de DMLA néovasculaire expriment un besoin de nouveaux traitements qui exigent moins d'injections.

Combien coute Vabysmo?

On s'attend à ce que le cout du traitement par Vabysmo se situe entre 8 100 \$ et 18 900 \$ par patient dans la première année, en fonction du nombre d'injections nécessaires (de 6 à 14). Pour les années suivantes, le cout annuel par patient devrait se situer entre 4 050 \$ et 17 550 \$, car le nombre d'injections nécessaire diminuera pour varier de 3 à 13.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du faricimab dans le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire (humide ou exsudative) liée à l'âge (DMLA néovasculaire), sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Deux essais cliniques randomisés de phase III, avec comparateur actif, menés à double insu (TENAYA, N = 671, et LUCERNE, N = 658) donnent à penser que le faricimab est non inférieur à l'aflibercept quant au changement dans la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre le début de l'étude et la 40^e, la 44^e et la 48^e semaine de traitement chez les patients atteints de DMLA néovasculaire jamais traités auparavant. Dans l'essai LUCERNE, la différence moyenne entre les groupes du faricimab et de l'aflibercept est de 0,7 lettre, mesurée à l'aide d'un tableau de lettres ETDRS (de l'anglais *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -1,7 à 1,8). Les patients soulignent le besoin de nouveaux traitements de la DMLA néovasculaire qui exigent moins d'injections. Dans les essais TENAYA et LUCERNE, la majorité des patients a reçu le faricimab à un intervalle prolongé à toutes les 12 semaines ou à toutes les 16 semaines jusqu'à la 48^e semaine. Toutefois, les résultats d'une métaanalyse en réseau (MR) indiquent que le faricimab n'est pas associé à un moins grand nombre d'injections que les autres antagonistes du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV) au 12^e mois, à l'exception des traitements administrés toutes les 4 ou 6 semaines par protocole; toutefois, les données probantes indirectes comportent d'importantes lacunes qui font peser de l'incertitude sur les résultats.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le faricimab et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du faricimab est de 695 839 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au bévacizumab; les autres comparateurs sont associés à un nombre réduit d'AVAQ et à des couts plus élevés comparativement au faricimab. L'analyse présume que le faricimab est associé à une fréquence d'administration inférieure et à une efficacité clinique supérieure à tous les comparateurs. Compte tenu de l'incertitude importante quant à ces conclusions, les données probantes sont insuffisantes pour justifier le cout plus élevé du faricimab par rapport aux comparateurs. Le prix du faricimab devrait donc être négocié de façon que le cout du traitement pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par antagoniste du FCEV le moins cher remboursé dans le traitement de la DMLA néovasculaire.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Ordonnance		
1. Le patient est traité par un ophtalmologiste ayant de l'expérience dans la prise en charge de la DMLA néovasculaire.	Cette condition vise à ce que le traitement ne soit prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié et administré par un ophtalmologiste formé dans ce domaine.	—
Prix		
2. Le prix du faricimab est négocié de façon que le coût du traitement pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par antagoniste du FCEV le moins cher remboursé dans le traitement de la DMLA néovasculaire.	Les essais cliniques montrent la non-infériorité du faricimab par rapport à l'aflibercept. Les données probantes des comparaisons indirectes et des essais de phase II comportent une incertitude qui empêche le CCEM de tirer des conclusions de ces études quant à l'efficacité comparative. De plus, aucune conclusion définitive à savoir si le faricimab est associé à un moins grand nombre d'injections que les autres antagonistes du FCEV n'a pu être formulée. Par conséquent, pour que le faricimab soit rentable, son prix doit être établi pour que son coût par administration ne dépasse pas celui du traitement par antagoniste du FCEV le moins cher remboursé dans le traitement de la DMLA néovasculaire. Ce calcul doit tenir compte du coût des flacons et du nombre d'administrations par flacon.	—
Faisabilité de l'adoption		
3. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption du faricimab.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; DMLA néovasculaire = dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge; FCEV = facteur de croissance endothéliale vasculaire

Points de discussion

- Les essais TENAYA et LUCERNE admettent des patients n'ayant jamais reçu de traitement de la DMLA néovasculaire. Les données probantes sur l'innocuité et l'efficacité du faricimab chez les patients ayant déjà reçu un antagoniste du FCEV sont examinées. L'étude de phase II AVENUE procure des données probantes sur l'utilisation du faricimab chez une population de patients déjà traités, car elle porte notamment sur un sous-groupe de patients qui sont passés du ranibizumab au faricimab au cours de l'étude, après avoir présenté une réponse incomplète. Dans l'ensemble, la supériorité du faricimab

par rapport au ranibizumab n'est pas démontrée selon les résultats associés au critère d'évaluation principal.

- Bien que les essais TENAYA et LUCERNE indiquent la non-infériorité du faricimab comparativement à l'aflibercept, il y a peu de données probantes comparant directement le faricimab et les autres traitements de la DMLA néovasculaire actuellement offerts. Les essais de phase II STAIRWAY et AVENUE fournissent des données probantes comparatives directes du faricimab et du ranibizumab; toutefois, les limites du plan des études et des analyses empêchent le CCEM de tirer des conclusions de ces études quant à l'efficacité comparative. Les résultats d'une MR visant à estimer l'efficacité du faricimab chez des patients atteints de DMLA néovasculaire par rapport à celle d'autres antagonistes du FCEV. Les limites des données probantes indirectes ont aussi mené à des résultats peu concluants au sujet de l'efficacité comparative du faricimab et des autres antagonistes du FCEV.
- Il est possible que des biosimilaires des antagonistes du FCEV utilisés dans le traitement de la DMLA néovasculaire fassent leur entrée sur le marché à l'avenir; toutefois, au moment de cet examen, l'efficacité comparative et le rapport cout/efficacité de tels biosimilaires comparativement à ceux du faricimab sont inconnus. Le CCEM considère que le faricimab pourrait ne pas être rentable comparativement à un biosimilaire des antagonistes du FCEV dans le traitement de la DMLA néovasculaire, si un tel produit venait à faire son entrée sur le marché.

Contexte

Le faricimab est approuvé par Santé Canada dans le traitement de la DMLA néovasculaire. Il s'agit d'un anticorps de type immunoglobuline G1 humanisé bispécifique dirigé à la fois contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (FCEV-A) et l'angiopoïétine-2 (Ang-2). Il est offert en flacons à usage unique pour injection intravitréenne; la posologie approuvée par Santé Canada est de 6 mg/0,05 ml administré par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (environ tous les 28 jours \pm 7 jours) pour les 4 premières doses, puis, après l'évaluation anatomique et l'évaluation de l'acuité visuelle à la 20^e et à la 24^e semaine, une administration, en fonction des résultats des évaluations, toutes les 8, 12 ou 16 semaines et ce, jusqu'à la 60^e semaine.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue systématique portant sur deux essais cliniques randomisés de phase III menés auprès de patients atteints de DMLA néovasculaire;
- les points de vue de patients recueillis par les groupes de défense des intérêts des patients Vaincre la cécité Canada, le Conseil canadien des aveugles, la Fondation INCA et Réadaptation en déficience visuelle Canada;
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments participant au processus d'examen de l'ACMTS;

- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la DMLA néovasculaire;
- les observations d'un groupe de cliniciens, la Société canadienne de la rétine;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Vaincre la cécité Canada, le Conseil canadien des aveugles, la Fondation INCA et Réadaptation en déficience visuelle Canada ont soumis un document commun en réponse à la demande d'observations de patients de l'ACMTS. Au Canada, les personnes atteintes de dégénérescence maculaire liée à l'âge, de forme humide ou sèche, indiquent que la maladie a des répercussions physiques, psychologiques et sociales dans la vie quotidienne. Les patients font remarquer que la perte de vision pourrait entraver les activités quotidiennes, notamment l'utilisation d'appareils électroniques, la lecture, les soins personnels, la reconnaissance et la rencontre des autres et la conduite automobile. Ils doivent garder la maladie à l'esprit et s'inquiètent de la possibilité que leur état se dégrade, ce qui entraîne un stress psychologique. Avoir besoin d'aide et se sentir isolé et seul a aussi des conséquences sociales.

La majorité des patients ayant reçu des injections d'un antagoniste du FCEV indiquent que le traitement les a aidés à éviter de perdre davantage la vision, bien que certains n'aient remarqué aucun bienfait ou aient été incertains des effets du traitement. Certains patients ont souligné qu'il leur était difficile d'aller à un rendez-vous pour recevoir une injection, le plus souvent en raison du manque d'aide pour se rendre au rendez-vous. Les patients ont indiqué que l'anxiété et les craintes relatives à l'injection sont l'aspect le plus difficile du rendez-vous. La majorité des patients ont déclaré avoir eu des douleurs le soir suivant le rendez-vous. Les complications visuelles par suite de l'injection, la vision floue par exemple, et le besoin d'aide accru qui en découle, sont aussi signalés.

La plupart des patients souhaitent de préférence des traitements à prendre moins fréquemment.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Le clinicien expert indique que le traitement de la DMLA néovasculaire vise à retarder ou à inverser la progression de la maladie, à atténuer la gravité des symptômes, à réduire au minimum les effets indésirables (EI), à préserver ou à accroître la qualité de vie liée à la santé et à conserver l'autonomie du patient. Puisque la plupart des patients doivent actuellement aller recevoir leur traitement à raison d'une visite tous les mois à une visite tous les trois mois, il existe un besoin non comblé de traitements pouvant être administrés à intervalle accru sans récurrence, de façon à alléger le fardeau associé aux visites fréquentes. Il faut également tenir compte du besoin de profil d'innocuité prometteur.

On s'attend à ce que le faricimab occupe une place dans le traitement semblable à celle des autres antagonistes du FCEV, soit une option de première intention de la DMLA néovasculaire. Le clinicien expert indique que le remboursement du faricimab entraînera probablement un changement dans le paradigme de traitement actuel, étant donné que le faricimab est

le premier traitement par antagoniste du FCEV approuvé pour l'administration en intervalle prolongé de 16 semaines, ce qui pourrait combler le besoin de réduction de la fréquence des visites nécessaires au traitement.

Les patients atteints de DMLA néovasculaire présentant des lésions néovasculaires superficielles et de petite taille, de même que des signes de néovascularisation choroïdienne évolutive sont admissibles au traitement par faricimab. Le faricimab peut être une option chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur ou ayant besoin d'un changement de traitement en raison d'une réponse inadéquate à d'autres antagonistes du FCEV. Chez les patients présentant d'importantes fibrose sous-rétinienne et atteinte du tissu maculaire, une très faible acuité visuelle de départ, dont la maladie dure depuis longtemps ou ayant reçu plus de deux ans un traitement par antagoniste du FCEV infructueux, le faricimab pourrait ne pas être approprié.

Une évaluation clinique et une tomographie par cohérence optique devraient être effectuées toutes les six à huit semaines lors des visites de suivi après l'administration des doses initiales, pour évaluer la réponse au traitement. Les principaux critères de l'évaluation sont une modification de l'acuité visuelle, la présence de liquides intrarétinien et sous-rétinien et l'accumulation de sang dans la macula. En général, la réponse optimale aux traitements par antagoniste du FCEV est atteinte au moins quatre à six mois après le début du traitement.

Le clinicien expert fait remarquer que le faricimab devrait être cessé si une importante fibrose sous-rétinienne (cicatrice disciforme) se manifeste, accompagnée d'une perte de vision empêchant de compter les doigts ou pire, si la progression de la maladie ne peut être freinée par le faricimab ou si la maladie a atteint le stade le plus avancé.

Observation de groupes de cliniciens

L'ACMTS a reçu l'avis d'un groupe de cliniciens, la Société canadienne de la rétine.

Le groupe de cliniciens souligne que les traitements intravitréens par antagoniste du FCEV actuellement utilisés dans la DMLA néovasculaire comportent des limites. Il y a un écart d'efficacité entre les résultats des traitements en contexte réel et les résultats observés dans les essais cliniques, en raison de l'important fardeau associé aux traitements par antagoniste du FCEV. En réalité, dans la pratique, les résultats liés à la vision sont sous-optimaux; de plus, la récente pandémie de COVID-19 et d'autres contraintes de prestation de soins de santé ont rendu difficile l'administration de traitement intensif sur une base régulière.

La durabilité de l'effet du traitement et sa fréquence d'administration réduite sont les deux principaux besoins non comblés dans le traitement de la DMLA néovasculaire. Actuellement, les patients doivent recevoir un traitement par antagoniste du FCEV toutes les sept ou huit semaines après un cycle initial d'un mois de traitement intensif, ce qui représente un lourd fardeau pour les patients et leurs aidants en ce qui a trait à l'absentéisme au travail pour cause de rendez-vous. De nouveaux traitements requérant une fréquence réduite d'injections aideraient à alléger le fardeau pour ces patients. Le groupe de cliniciens indique un autre besoin non comblé dans le traitement de la DMLA néovasculaire, l'apparition de fibrose et l'atrophie découlant d'une mauvaise maîtrise à long terme de la maladie et pouvant mener à une perte de vision. Il existe un besoin de médicament pouvant assécher la rétine pendant une période prolongée et alléger le fardeau du traitement, en vue d'améliorer les résultats à long terme sur le plan de la vision. Enfin, il existe un besoin de traitement ayant un bon profil d'innocuité qui réduit au minimum le risque de complications oculaires.

Le double mécanisme d'action du faricimab, qui cible à la fois FCEV-A et Ang-2, tous deux jouant un rôle central dans les rétinopathies d'origine vasculaire, diffère des mécanismes d'autres médicaments offerts. Ce médicament peut être envisagé en première intention ou en traitement de sauvetage chez les patients ne répondant pas aux traitements actuels de la DMLA néovasculaire; il pourrait réduire le fardeau associé au traitement puisqu'il donne la possibilité d'étendre les intervalles de traitement par rapport aux traitements actuellement offerts.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS. Les aspects ci-dessous sont les facteurs clés qui pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS sur le remboursement du faricimab :

- amorçage du traitement;
- cessation du traitement;
- prescription;
- aspects systémiques et économiques.

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS a fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponses du Comité
Comparateurs pertinents	
L'aflibercept semble être un comparateur approprié, mais les cliniciens experts sont-ils d'avis qu'un comparateur plus approprié aurait pu être choisi?	Le clinicien expert indique que l'aflibercept était probablement le comparateur le plus approprié de tous les antagonistes du FCEV au moment de l'étude, étant donné que l'aflibercept était alors le médicament le plus couramment prescrit.
Il est indiqué dans le protocole de l'étude d'administrer un traitement simulé pour préserver l'insu dans tous les groupes. Compte tenu de la détermination de la dose du faricimab, peut-on s'attendre, de façon réaliste, à ce que l'insu ait bel et bien été préservé?	D'après son expérience d'essais cliniques, le clinicien expert affirme qu'il est peu probable que les patients distinguent une injection simulée d'une réelle injection intravitréenne, puisque l'œil est anesthésié au moment de l'injection.
La posologie de l'aflibercept aurait-elle dû être déterminée selon le protocole d'augmentation structurée et graduelle de l'intervalle entre les doses?	Selon le clinicien expert, l'utilisation d'un intervalle fixe Q8S pour l'aflibercept durant la phase d'entretien était un choix raisonnable, compte tenu de l'objectif de l'étude de montrer la durabilité des effets du faricimab administré en intervalles plus longs que l'aflibercept. De plus, selon son expérience clinique, de Q8S à Q10S sont les protocoles d'entretien le plus souvent prescrits pour l'aflibercept chez les patients qui en sont à leurs premières années de traitement.
Quel est le pourcentage de patients traités par le ranibizumab, le bévacizumab, l'aflibercept ou le brodalumab selon le protocole d'augmentation structurée et graduelle de l'intervalle entre les doses qui ont reçu le traitement Q12S ou Q16S?	Le clinicien expert indique que le pourcentage de patients suivant un protocole d'intervalle étendu varie selon le médicament et dépend de nombreux facteurs. La durée du suivi, par exemple, pourrait influencer davantage sur les protocoles de certains médicaments (les patients recevant le ranibizumab ou l'aflibercept

Questions de mise en œuvre	Réponses du Comité
	ont tendance à tolérer de plus longs intervalles) par rapport à d'autres médicaments. Ainsi, il est difficile de déterminer le pourcentage pour chaque médicament.
Y a-t-il des discussions ou des expériences de l'administration du faricimab selon des intervalles de plus de Q16S?	Le clinicien expert indique qu'on hésite habituellement à prolonger l'intervalle au-delà de 16 semaines pour les antagonistes du FCEV actuellement offerts, en raison de risque de récurrence hémorragique, pouvant entraîner une importante perte de vision. Il n'y a pas d'expérience d'administration du faricimab selon des intervalles de plus de Q16S.
Amorce du traitement	
Des critères d'inclusion ou d'exclusion semblent-ils inappropriés?	Le clinicien expert et le CCEM indiquent que les critères d'inclusion et d'exclusion sont appropriés.
Des critères d'inclusion ou d'exclusion devraient-ils être précisés dans les critères d'amorce (si le médicament obtient une recommandation favorable)?	Le CCEM reconnaît qu'en raison de la possibilité pour certains patients recevant le faricimab de suivre des intervalles Q16S dans la phase d'entretien, ce qui est plus long que les intervalles de la plupart des antagonistes du FCEV utilisés en comparaison, il pourrait être intéressant de faire passer au faricimab les patients recevant un traitement de comparaison par antagoniste du FCEV après échec du traitement ou en raison de la commodité de l'administration. Les données sont limitées en ce qui a trait à l'utilisation du faricimab chez des patients ayant déjà reçu un traitement. Les seules données disponibles à l'appui du faricimab chez cette population de patients proviennent d'un sous-groupe de l'essai AVENUE.
Un critère d'inclusion de l'étude est le fait de ne pas avoir reçu de traitement antérieur. Y a-t-il une hésitation à faire passer au faricimab les patients recevant un autre antagoniste du FCEV?	Le clinicien expert répond qu'il n'y a pas d'hésitation à faire passer au faricimab les patients recevant un autre antagoniste du FCEV if si c'est jugé médicalement nécessaire.
Quels critères d'amorce du traitement seraient idéaux en pratique clinique?	Le clinicien expert remarque qu'il serait approprié d'harmoniser les critères d'amorce du traitement aux critères d'inclusion et d'exclusion des essais pivots.
Cessation du traitement	
Quels critères de cessation du traitement par le faricimab seraient idéaux en pratique clinique?	Le clinicien expert remarque qu'il faudrait cesser le traitement par le faricimab si une atteinte structurelle grave de la macula (p. ex. fibrose) se manifeste, accompagnée d'une perte de vision empêchant de compter les doigts ou pire, si la progression de la maladie ne peut être freinée par le faricimab ou si la maladie a atteint le stade le plus avancé.
Prescription	
Quelle devrait être la fréquence d'administration du faricimab?	Selon le clinicien expert, la majorité des patients recevront le faricimab en intervalle de Q8S à Q16S après la fin de l'administration des doses initiales.
Aspects systémique et économique	
Quel est le pourcentage de réduction du prix nécessaire pour passer sous le seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée?	Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le faricimab et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le RCED du faricimab comparativement au bécacizumab est de

Questions de mise en œuvre	Réponses du Comité
	695 839 \$ l'AVAQ; tous les autres comparateurs coutent plus cher et sont associés à un moins grand gain d'AVAQ comparativement au faricimab. L'analyse présume que le faricimab est associé à une fréquence d'administration inférieure et à une efficacité clinique supérieure à tous les comparateurs. Compte tenu de l'incertitude importante quant à ces conclusions, les données probantes sont insuffisantes pour justifier le cout plus élevé du faricimab par rapport aux comparateurs. Le prix du faricimab devrait donc être négocié de façon que le cout du traitement pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par antagoniste du FCEV le moins cher remboursé dans le traitement de la DMLA néovasculaire.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; DMLA néovasculaire = dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge; FCEV = facteur de croissance de l'endothélium vasculaire; Q8S = toutes les 8 semaines; Q10S = toutes les 10 semaines; Q12S = toutes les 12 semaines; Q16S = toutes les 16 semaines; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Données probantes cliniques

Les essais TENAYA et LUCERNE ont répondu aux critères d'inclusion de la revue systématique. Il s'agit d'essais cliniques randomisés de non-infériorité de phase III, multicentriques, à devis identique, avec traitement de référence et menés en double insu, évaluant le faricimab comparativement à l'aflibercept chez des patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur de la DMLA néovasculaire (TENAYA, n = 671 et LUCERNE, n = 658) durant 112 semaines. Les patients ont été répartis au hasard dans deux groupes, celui du faricimab ou celui de l'aflibercept, dans un rapport de 1:1. Les patients du groupe du faricimab ont reçu 6 mg de faricimab par voie intravitréenne toutes les 4 semaines pour les 4 doses initiales, puis des doses d'entretien toutes les 8, 12 ou 16 semaines. Les patients du groupe de l'aflibercept ont reçu 2 mg d'aflibercept par voie intravitréenne toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis des doses d'entretien à intervalle fixe, toutes les 8 semaines.

Les deux essais pivots visent à établir la non-infériorité du faricimab comparativement à l'aflibercept en fonction du principal critère d'évaluation, changement moyen dans la MAVC entre le début de l'étude (mesurée à l'aide du tableau de lettres ETDRS) et la 40^e, la 44^e et la 48^e semaine dans la population en intention de traiter. La marge de non-infériorité est définie à 4 lettres au tableau de lettres ETDRS. Les critères d'évaluation secondaires sont la fréquence d'administration du faricimab, l'épaisseur de la rétine, les liquides rétinien, le décollement de l'épithélium pigmentaire et l'incapacité fonctionnelle liée à la vision, tous mesurés sans faire l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité. Au moment de l'examen, les études sont en cours et seules les données de l'analyse primaire à la 48^e semaine sont disponibles.

Dans les deux essais, l'âge moyen des patients au début de l'étude est de 74 et 77 ans, et la majorité d'entre eux sont des Blancs (entre 82,6 % et 90,7 %) et de sexe féminin (entre 57,2 % et 62,6 %). La durée moyenne écoulée depuis le diagnostic de DMLA néovasculaire est de

1,5 mois à 3,2 mois et la majorité des patients présentent au début de l'étude une MAVC de 73 à 55 lettres au tableau de lettres ETDRS.

Efficacité

Changement de l'acuité visuelle

Le critère d'évaluation principal des deux essais est le changement moyen entre le début de l'étude dans la MAVC (lettres ETDRS) et la 40^e, la 44^e et la 48^e semaine dans la population en intention de traiter. La différence moyenne entre les groupes du faricimab et de l'aflibercept est de 0,7 lettre ETDRS (IC à 95 % de -1,1 à 2,5) dans l'essai TENAYA et de 0,0 lettre ETDRS (IC à 95 % de -1,7 à 1,8) dans l'essai LUCERNE, dans les populations en intention de traiter; les deux résultats ne dépassent pas la marge de non-infériorité.

L'un des critères d'évaluation secondaires est le pourcentage moyen de patients présentant une amélioration de 15 lettres ETDRS ou plus quant à la MAVC entre le début de l'étude et la 40^e, la 44^e et la 48^e semaine. Les pourcentages sont de 20,0 % et de 15,7 % dans les groupes du faricimab et de l'aflibercept, pour l'essai TENAYA, ainsi que de 20,2 % et de 22,2 % pour l'essai LUCERNE. Dans l'essai TENAYA, les pourcentages de patients évitant une perte visuelle de 15 lettres ETDRS ou plus quant à la MAVC entre le début de l'étude et à la 40^e, la 44^e et la 48^e semaine, en moyenne, sont de 95,4 % dans le groupe du faricimab et de 94,1 % dans le groupe de l'aflibercept; dans l'essai LUCERNE, les pourcentages sont de 95,8 % et de 97,3 %, respectivement.

Fréquence des injections de faricimab

Dans l'essai TENAYA, le nombre moyen d'injections à la 48^e semaine, un critère d'évaluation secondaire, est de 6,9 (écart type [ÉT] = 0,63) dans le groupe du faricimab et de 7,8 (ÉT = 0,45) dans le groupe de l'aflibercept. Dans l'essai LUCERNE, le nombre moyen d'injections administrées jusqu'à la 48^e semaine est de 7,0 (ÉT = 0,53) dans le groupe du faricimab et de 7,9 (ÉT = 0,32) dans le groupe de l'aflibercept.

Les études évaluent les pourcentages de patients dans le groupe du faricimab, à un intervalle d'injection de toutes les 8, 12 ou 16 semaines, un critère d'évaluation secondaire. Dans l'essai TENAYA, les pourcentages de patients ayant reçu le faricimab toutes les 8, 12 ou 16 semaines à la 48^e semaine sont de 20,3 %, de 34,0 % et de 45,7 %, respectivement; dans l'essai LUCERNE, ils sont de 22,2 %, de 32,9 % et de 44,9 %, respectivement.

Fonctionnement visuel

Dans l'essai TENAYA, le changement entre le début de l'étude et la 48^e semaine (résultat exploratoire), pour ce qui est du score composite au questionnaire de 25 items sur le fonctionnement visuel du National Eye Institute est de 4,82 points (ÉT = 10,81) dans le groupe du faricimab et de 2,54 points (ÉT = 10,93) dans le groupe de l'aflibercept. Dans l'essai LUCERNE, le score composite a augmenté entre le début de l'étude et la 48^e semaine de 4,35 points (ÉT = 10,65) et de 5,55 points (ÉT = 11,17) dans les groupes du faricimab et de l'aflibercept.

Cécité au sens de la loi

Les pourcentages de patients aveugles au sens de la loi, en moyenne pour les 40^e, 44^e et 48^e semaines (critère d'évaluation secondaire) sont de 6,4 % et de 7,0 % dans les groupes du faricimab et de l'aflibercept, pour l'essai TENAYA; dans l'essai LUCERNE, les pourcentages sont de 7,9 % et de 7,5 %, respectivement.

Résultats relatifs à l'anatomie

Le changement entre le début de l'étude pour ce qui est de l'épaisseur du sous-champ central (mesure de la distance entre la membrane épirétinienne et l'épithélium pigmentaire) est un critère d'évaluation secondaire. Une réduction de l'épaisseur du sous-champ central est observée dans les groupes de traitement des deux essais.

Dans les essais, les pourcentages de patients sans liquides intrarétinien ou sous-rétinien et le décollement de l'épithélium pigmentaire (critères d'évaluation secondaires) à la 48^e semaine se situent entre 74,4 % et 84,1 %, entre 62,1 % et 75,7 %, de même qu'entre 3,0 % et 7,7 %, respectivement.

Effets néfastes (innocuité)

Au moment de l'analyse primaire (suivi jusqu'à la 48^e semaine), des EI oculaires sont rapportés chez 36,2 % des patients recevant le faricimab et 38,1 % des patients recevant l'aflibercept, pour l'essai TENAYA. Dans l'essai LUCERNE, 40,2 % des patients recevant le faricimab et 36,2 % des patients recevant l'aflibercept rapportent au moins un EI oculaire. L'EI oculaire le plus fréquent est l'hémorragie conjonctivale (de 5,7 % à 8,9 %). Les fréquences d'évènement indésirable grave (EIG) oculaire sont de 1,2 % et de 1,8 % dans les groupes du faricimab et de l'aflibercept, pour l'essai TENAYA, et de 2,1 % dans les deux groupes pour l'essai LUCERNE. L'EIG oculaire le plus fréquent est l'aggravation de la DMLA néovasculaire (jusqu'à 0,9 %). Dans les deux essais, environ la moitié des patients a déclaré un EI non oculaire. La rhinopharyngite (de 4,9 % à 8,3 %) est l'EI non oculaire le plus courant. La fréquence d'EIG non oculaire dans l'un ou l'autre des groupes se situe entre 9,0 % et 14,7 %; l'insuffisance cardiaque est l'EIG le plus courant. La fréquence de cessation du traitement en raison d'un EI est de 2,4 % dans le groupe du faricimab et de 0,3 % dans le groupe de l'aflibercept pour l'essai LUCERNE, et de 0,9 % dans les deux groupes pour l'essai TENAYA. Chez 0,3 % à 2,1 % des patients de l'ensemble des groupes des essais, le décès a été déclaré.

Pour ce qui est des effets néfastes notables, un patient du groupe de l'aflibercept rapporte une endophtalmie pour l'essai LUCERNE; aucun cas d'endophtalmie n'est rapporté chez les patients des groupes du faricimab. Aucune vascularite rétinienne n'est rapportée. L'inflammation intraoculaire est rapportée chez 0,6 % à 2,4 % des patients et des corps flottants du vitré sont rapportés chez 1,2 % à 3,9 % des patients. Dans les essais, des thromboembolies artérielles sont rapportées chez 0,9 % à 1,2 % des patients de chacun des deux groupes.

Évaluation critique

Dans l'ensemble, le plan d'étude des essais TENAYA et LUCERNE correspond aux objectifs de l'étude. Les méthodes de répartition aléatoire, l'attribution des traitements, la dissimulation de l'affectation des patients aux groupes ou l'insu ne posent pas problème. Bien que des déséquilibres se trouvent dans deux caractéristiques de départ pour l'essai LUCERNE, notamment le temps écoulé depuis le diagnostic de DMLA néovasculaire et le pourcentage de patients atteints de néovascularisation choroïdienne silencieuse, il est peu probable que ces déséquilibres entraînent un biais à l'avantage du groupe du faricimab, de l'avis du clinicien expert consulté par l'ACMTS. La conclusion selon laquelle le faricimab est non inférieur à l'aflibercept est fondée sur une analyse dans la population en intention de traiter du critère d'évaluation principal; en général, il est préférable de parvenir à une conclusion de non-infériorité reposant à la fois sur les populations en intention de traiter et la population du protocole, en adoptant ainsi une approche conservatrice d'étude de non-infériorité. Néanmoins, les résultats d'une autre analyse, fondée elle sur la population d'analyse prévue

au protocole des études, de même que de plusieurs analyses de sensibilité effectuées par le promoteur et la Food and Drug Administration des États-Unis, concordent avec ceux de l'analyse primaire. La marge de non-infériorité de 4 lettres ETDRS est justifiée et la justification clinique est jugée raisonnable par le clinicien expert. Les études ont une puissance statistique suffisante pour évaluer le critère d'évaluation principal. D'après le clinicien expert, le taux d'abandon de 4,3 % des deux essais est acceptable. Des événements intercurrents, le plus souvent associés à la COVID-19, sont rapportés chez environ 10 % des patients des deux essais; la stratégie de gestion de ces événements est jugée appropriée par l'équipe d'examen de l'ACMTS. Une importante limite de l'analyse statistique est l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité pour ce qui est des critères d'évaluation secondaires et des analyses par sous-groupes. Les résultats sont donc considérés comme étant exploratoires.

Une limite à souligner sur le plan de la généralisabilité réside dans le fait que les études portaient uniquement sur des patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur. Par conséquent, la possibilité de transposer les résultats chez les patients déjà traités est incertaine. De plus, l'aflibercept a été administré en intervalles fixes au cours de la période d'entretien, ce qui ne concorde pas avec le protocole d'augmentation structurée et graduelle de l'intervalle entre les doses courant en pratique clinique; ce qui entrave la possibilité de généraliser les résultats. Il plane aussi une incertitude sur le critère d'évaluation de fréquence des injections de faricimab étant donné la méthode d'attribution des intervalles pour le faricimab pendant la période d'entretien et jusqu'au moment de l'analyse primaire (48^e semaine), plus stricte que dans la pratique clinique; toutefois, garder les doses uniformes aurait pu contribuer à réduire les problèmes de validité interne des études. Le clinicien expert prévoit qu'une analyse ultérieure pourrait être plus généralisable par suite de l'établissement d'un algorithme pour personnaliser les intervalles de traitement à partir de la 60^e semaine, qui compte des ajustements réguliers des intervalles en fonction de l'évolution de la maladie. Par ailleurs, si selon le clinicien expert, la durée de l'évaluation de l'analyse primaire est adéquate pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du faricimab en contexte d'essai de non-infériorité, il est prévu que deux à trois ans de données cliniques seront nécessaires pour évaluer la durabilité de son effet. Enfin, l'absence de données probantes directes comparant le faricimab et le brolocizumab ou le bévacizumab, révèle une importante lacune dans l'évaluation des traitements par antagoniste du FCEV.

Comparaisons indirectes

Données probantes cliniques

Une comparaison de traitements indirecte (CTI) a été fournie par le promoteur et incluse dans le présent examen. Aucune autre CTI n'a été recensée dans la documentation. Le promoteur a effectué une MR bayésienne pour estimer l'efficacité du faricimab chez des patients atteints de DMLA néovasculaire comparativement à celle d'autres antagonistes du FCEV.

Efficacité

Pour ce qui est du critère d'évaluation de la MAVC après un an, 35 essais ont été analysés à l'aide d'un modèle à effets aléatoires. Dans la CTI, le faricimab à 6 mg par voie intravitréenne toutes les 8 à 16 semaines n'est pas différent (intervalles de crédibilité [ICr] à 95 % comprenant la valeur nulle) des comparateurs pour ce qui est de la MAVC. Pour ce qui est du critère d'évaluation du nombre d'injections après un an, 27 essais ont été analysés à l'aide d'un modèle à effets aléatoires. La CTI donne à penser que le faricimab n'est pas associé (ICr à 95 % comprenant la valeur nulle) à un moins grand nombre d'injections durant 12 mois par rapport aux comparateurs, à l'exception des schémas posologiques administrés toutes les 4

ou 6 semaines. Quant au critère d'évaluation d'épaisseur de la rétine après un an, 25 essais cliniques randomisés ont été analysés à l'aide d'un modèle à effets aléatoires. La CTI laisse entendre que le faricimab pourrait être supérieur (ICr à 95 % excluant la valeur nulle) aux schémas posologiques de bévacizumab et au ranibizumab à 0,5 mg par voie intravitréenne toutes les 8 semaines quant au changement moyen de l'épaisseur du sous-champ central. De plus, le brolucizumab à 6 mg par voie intravitréenne toutes les 8 à 12 semaines pourrait être supérieur (ICr à 95 % excluant la valeur nulle) au faricimab pour ce critère d'évaluation. Quant au critère du pourcentage de patients présentant une amélioration ou une perte de 10 ou 15 lettres ETDRS à un an, il a été analysé, le modèle mal adapté exclut la possibilité de parvenir à une conclusion quant à l'effet du faricimab par rapport aux comparateurs.

Effets néfastes (innocuité)

Les données sont limitées dans les MR menées pour montrer les effets indésirables oculaires et l'arrêt du traitement; par conséquent, l'évaluation de ces critères repose sur des modèles à effets fixes, lesquels comportent une forte incertitude.

Évaluation critique

Les limites de la CTI du promoteur sont notamment l'hétérogénéité considérable de l'étude et de certaines caractéristiques de départ (particulièrement l'hétérogénéité des méthodologies d'évaluation de l'épaisseur de la rétine), de même que la disponibilité de l'information au sujet des facteurs pronostiques comme la présence de liquides intrarétinien ou sous-rétinien. De plus, il y a un faible lien entre le faricimab et le reste du réseau, par le biais de l'affibercept dans les essais LUCERNE et TENAYA, et par le biais du ranibizumab dans un essai de phase II.

L'administration des traitements selon des protocoles à intervalle fixe pourrait avoir influé sur les résultats de l'analyse portant sur le nombre d'injections. Les limites de la MR empêchent de parvenir à une conclusion au sujet du pourcentage de patients présentant une amélioration ou une perte de 10 ou 15 lettres ETDRS et de l'épaisseur de la rétine.

Les données sont limitées dans les MR menées pour montrer les effets indésirables oculaires et l'arrêt du traitement; par conséquent, l'évaluation de ces critères repose sur des modèles à effets fixes, lesquels comportent une forte incertitude statistique. On dispose donc de peu de données pour parvenir à une conclusion quant à l'effet du faricimab par rapport aux comparateurs quant à ces critères.

Autres données pertinentes

Données probantes cliniques

Les essais STAIRWAY (N = 76) et AVENUE (N = 273) sont des essais cliniques randomisés de phase II, multicentriques, avec traitement de référence et menés en double insu, qui ne répondent pas aux critères d'inclusion de la revue systématique. Cependant, ce sont les seuls jusqu'à maintenant qui comparent directement le faricimab et le ranibizumab; par conséquent, ces essais font aussi l'objet d'un résumé et d'une évaluation critique dans le cadre de l'examen.

Dans l'essai STAIRWAY, les patients sont répartis au hasard dans le groupe du faricimab à 6 mg (4 doses initiales mensuelles suivies d'une dose d'entretien toutes les 12 semaines), dans le groupe du faricimab à 6 mg (4 doses initiales mensuelles suivies d'une dose d'entretien toutes les 16 semaines) ou dans le groupe du ranibizumab à 0,5 mg (toutes les 4 semaines) dans un rapport de 2:2:1 pendant une période en double insu de 48 semaines. Le

critère d'évaluation principal est le changement moyen entre le début de l'étude dans la MAVC (lettres ETDRS) et la 40^e semaine, dans la population en intention de traiter. L'analyse des données est descriptive.

Dans l'essai AVENUE, les patients sont répartis au hasard dans le groupe du ranibizumab à 0,5 mg (toutes les 4 semaines, groupe A), dans le groupe du faricimab à 1,5 mg (toutes les 4 semaines, groupe B), dans le groupe du faricimab à 6 mg (toutes les 4 semaines, groupe C), dans le groupe du faricimab à 6 mg (4 doses initiales mensuelles suivies d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines, groupe D) ou dans le groupe du ranibizumab à 0,5 mg (3 doses initiales mensuelles suivies du faricimab à 6 mg toutes les 4 semaines, groupe E), dans un rapport de 3:2:2:2:3 durant une période de 32 semaines en double insu. Comme la posologie du groupe B ne concorde pas avec celle qui est recommandée dans la monographie, ce groupe ne fait pas l'objet de résumé dans le cadre de l'examen. Le principal objectif de l'essai AVENUE est d'évaluer l'efficacité du faricimab comparativement au ranibizumab en monothérapie chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur, entre le début de l'étude et la 36^e semaine, et chez les patients déjà traités (qu'on a fait passer du ranibizumab au faricimab au cours de l'étude après une réponse incomplète) de la 12^e à la 36^e semaine. Le critère d'évaluation principal est le changement moyen dans la MAVC (lettres ETDRS) entre le début de l'étude et la 36^e semaine dans les groupes A, C et D (patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur). Dans les groupes A et E (patients déjà traités), le critère d'évaluation principal est le changement moyen dans la MAVC (lettres ETDRS) de la 12^e à la 36^e semaine chez les patients dont la MAVC est de 68 lettres ETDRS ou moins à la 12^e semaine.

Effacité

Essai STAIRWAY

Dans l'essai STAIRWAY, les différences moyennes entre le groupe du faricimab et le groupe du ranibizumab quant à la MAVC sont de -2,1 lettres ETDRS (IC à 80 % de -6,8 à 2,6, faricimab toutes les 12 semaines) et 1,1 lettre (IC à 80 % de -3,4 à 5,5, faricimab toutes les 16 semaines) à la 40^e semaine et 0,5 lettre (IC à 80 % de -4,3 à 5,3, faricimab toutes les 12 semaines) et 1,8 lettre (IC à 80 % de -2,7 à 6,4, faricimab toutes les 16 semaines) à la 52^e semaine. Les résultats sont considérés comme étant exploratoires, car le plan de l'étude ne prévoit pas de test d'hypothèse.

Essai AVENUE

Dans l'essai AVENUE, les différences moyennes entre les groupes du faricimab et du ranibizumab quant au changement dans la MAVC, entre le début de l'étude à la 36^e semaine sont de -1,6 lettre (IC à 80 % de -4,9 à 1,7, groupe C) et de -1,5 lettre (IC à 80 % de -4,6 à 1,6, groupe D) chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur. La différence moyenne entre le groupe du faricimab et le groupe du ranibizumab quant au changement dans la MAVC entre la 12^e et la 36^e semaine est de -1,7 (IC à 80 % de -3,8 à 0,4) chez les patients déjà traités de l'essai AVENUE. Aucune différence statistiquement significative n'est constatée entre les groupes du faricimab et du ranibizumab pour ce qui est du principal critère d'évaluation, et ce, dans tous les sous-groupes de l'analyse. En général, on ne peut conclure à la supériorité du faricimab comparativement au ranibizumab d'après les résultats associés au critère d'évaluation principal.

Effets néfastes (innocuité)

Les effets néfastes et les effets néfastes notables rapportés dans le cadre des deux essais de phase II sont en général semblables et concordent avec ceux des essais TENAYA et LUCERNE. Les pourcentages de patients présentant au moins un EI dans l'essai STAIRWAY sont de 81,3 % dans le groupe du ranibizumab, et de 74,2 % à 75 % dans le groupe du faricimab. Cependant, les pourcentages de patients présentant un EIG sont de 9,7 % à 16,7 % dans le groupe du faricimab; les pourcentages de patients décédés vont de 4,2 % à 6,5 % dans le groupe du faricimab; aucun décès n'est rapporté dans le groupe du ranibizumab. Dans les groupes du faricimab, les EIG sont non oculaires (troubles cardiaques) et les 3 décès sont associés à un accident vasculaire cérébral ischémique, à une sepsie ou à une tumeur métastatique.

Dans l'essai AVENUE, les pourcentages de patients présentant un EI sont de 84,8 % dans le groupe D et de 84,4 % dans le groupe E, de même que de 76,1 % dans le groupe A et de 79,5 % dans le groupe C. Un patient du groupe E est décédé des suites d'un arrêt cardiorespiratoire.

Évaluation critique

Dans les deux essais, les critères d'admissibilité étaient appropriés à l'indication et, en général, les populations de l'essai sont représentatives de la population de patients au Canada, selon les caractéristiques de départ. Bien que les taux d'abandon en raison d'un EI soient similaires dans tous les groupes de l'essai STAIRWAY, il est plus élevé (7,8 %) dans le groupe E de l'essai AVENUE. Pour ce qui est des effets néfastes, notables ou autres, la taille de l'échantillon de tous les groupes est petite et le nombre d'événements est faible, de sorte qu'il est difficile de tirer des conclusions pour les deux essais.

Les plans d'études et les analyses planifiées sont les principales limites des études. Les plans d'essai de phase II ne sont pas appropriés pour effectuer un test de supériorité du faricimab comparativement au ranibizumab. Le plan de l'essai STAIRWAY, une étude exploratoire, ne comprend pas de test d'hypothèse; aucune conclusion ne peut être tirée de cette étude quant à l'innocuité et à l'efficacité comparatives du faricimab et du ranibizumab. Le plan de l'essai AVENUE comprend un test d'hypothèse à priori voulant que le faricimab soit supérieur au ranibizumab. L'objectif principal de l'essai AVENUE n'est pas atteint puisqu'on ne constate aucune différence statistiquement significative entre les groupes du faricimab et du ranibizumab pour ce qui est du principal critère d'évaluation dans les sous-groupes de l'analyse.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Personnes atteintes de DMLA néovasculaire
Traitements	Faricimab
Prix indiqué	Faricimab en flacon à usage unique en solution de 28,8 mg/0,24 ml : 1 350,00 \$

Aspect	Description
Cout du traitement	Le cout annuel du faricimab pour la 1 ^{re} année va de 8 100 \$ à 18 900 \$ (de 6 à 14 injections) et, pour les années suivantes, de 4 050 \$ à 17 550 \$ (de 3 à 13 injections).
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • Aflibercept • Bévacizumab • Brolucizumab • Ranibizumab
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (25 ans)
Principale source de donnée	<ul style="list-style-type: none"> • La population cible (caractéristiques de départ et efficacité clinique) est déterminée d'après les essais de phase III portant sur le faricimab, TENAYA et LUCERNE. • Les données sur l'efficacité clinique comparative sont dérivées d'une MR présentée par le promoteur pour établir le changement annuel moyen dans la MAVC depuis le début de l'étude, les matrices de transition (c.-à-d. l'évolution de la maladie), les taux d'abandon, les EI et la fréquence d'injection.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • La validité interne et externe de la MR comporte une part d'incertitude que l'ACMTS n'a pas pu lever. Les estimations de l'effet relatif du traitement sur la MAVC et la fréquence d'injection sont dérivées de la MR; par conséquent, une importante incertitude persiste au sujet des effets et des couts différentiels du faricimab et des comparateurs. • On présume que le bévacizumab est utilisé pour une seule administration, ce qui ne concorde pas avec l'expérience du clinicien expert, qui indique plutôt qu'il est pratique courante d'avoir plusieurs utilisations par flacon. • Le nombre absolu d'AV gagnées associé à chacun des comparateurs est surestimé dans le scénario de référence du promoteur en raison d'une erreur dans son modèle. • L'incertitude n'est pas caractérisée avec justesse et il reste des écarts inexplicables dans les résultats de l'analyse probabiliste.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • La réanalyse de l'ACMTS tient compte des limites susmentionnées en corrigeant l'erreur dans le modèle du promoteur et en supposant qu'il y a plusieurs administrations de bévacizumab par flacon. • Dans cette nouvelle analyse, le RCED déterministe du faricimab comparativement au bévacizumab est de 695 839 \$ l'AVAQ gagnée (cout différentiel de 68 328 \$, gain d'AVAQ de 0,098). Selon les réanalyses, une réduction de prix d'environ 79 serait nécessaire pour que le faricimab soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 l'AVAQ gagnée. • Bien que l'aflibercept, le brolucizumab et le ranibizumab soient dominés dans le scénario de référence, l'analyse probabiliste révèle une forte incertitude associée à ce résultat, car les différences entre les gains d'AVAQ sont petites. Cela correspond aux données probantes cliniques, notamment dans les ICr imprécis comprenant la valeur nulle. • Une analyse de scénario, supposant que tous les comparateurs ont une efficacité et une fréquence d'administration égales, indique qu'une réduction de prix de plus de 98 % serait nécessaire pour assurer la parité des couts avec le bévacizumab.

AV = année de vie; AVAQ = années de vie ajustée en fonction de la qualité; DMLA néovasculaire = dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge; EI = évènement indésirable; ICr = intervalle de crédibilité; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée; MR = métaanalyse en réseau; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : le pourcentage de patients recevant un diagnostic est surestimé, le nombre d'administrations de bévacizumab par flacon est sous-estimé, le nombre d'administrations d'aflibercept et de ranibizumab par flacon est incertain, la fréquence d'administration est incertaine et la pénétration du marché du faricimab est incertaine. La réanalyse de l'ACMTS abaisse le pourcentage de patients recevant un diagnostic et le nombre d'administrations de bévacizumab présumé par flacon, ce qui entraîne des économies estimées de 90 005 481 \$ sur trois ans. Cependant, l'ACMTS a effectué une analyse de scénario dans laquelle il est supposé que plusieurs administrations par flacon seraient possibles pour l'aflibercept et le ranibizumab. L'impact budgétaire associé à cette analyse est de 61 586 628 \$ en coûts additionnels (soit le coût différentiel) sur trois ans, ce qui donne à penser que l'analyse d'impact budgétaire est sensible aux hypothèses de partage de flacons. De même, les autres analyses de scénario révèlent une forte incertitude relative aux économies possiblement associées à l'établissement de nouvelles fréquences d'administration et parts de marché.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les Drs James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, Mme Heather Neville et MM. Dan Dunskey et Bob Gagné.

Date de la réunion : Le 22 juin 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.