

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Faricimab (Vabysmo)

Indication : Dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique

Promoteur : Hoffmann-La Roche Canada

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 du 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. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. 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'un tribunal 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 l'œdème maculaire diabétique (OMD), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Vabysmo doit être remboursé dans le traitement de l'OMD chez l'adulte, dans une population comparable et selon des modalités semblables à celles d'autres inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV) remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics dans le même contexte.

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 l'OMD; son coût ne doit pas dépasser celui de l'inhibiteur du FCEV 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 d'OMD.
- Les patients soulignent le besoin de nouveaux traitements qui exigent moins d'injections. Bien que Vabysmo puisse être administré à des intervalles pouvant atteindre 16 semaines, environ 62 % des patients reçoivent Vabysmo à cette fréquence à la 96^e semaine des essais.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Vabysmo ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Les données probantes sont insuffisantes pour justifier le coût plus élevé de Vabysmo par rapport aux autres inhibiteurs du FCEV remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement de l'OMD.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement de Vabysmo pourrait permettre des économies pour les régimes d'assurance médicaments publics. Toutefois, l'impact budgétaire réel est incertain et dépendra de la fréquence d'administration du traitement et des inhibiteurs du FCEV qui seront remplacés par Vabysmo.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'œdème maculaire diabétique?

L'OMD est une maladie de l'œil qui peut survenir chez les diabétiques. Il est causé par une accumulation de liquide provenant des vaisseaux sanguins dans une partie de l'œil appelée macula, responsable de l'acuité visuelle centrale et de la vision des détails. L'OMD non traité est l'une des principales causes de perte de la vision, de handicap visuel et de cécité au sens de la loi chez les diabétiques. Au Canada, on estime à 60 000 le nombre d'adultes atteints d'OMD qui présentent une déficience visuelle nécessitant un traitement.

Besoins non comblés en contexte d'œdème maculaire diabétique

Les patients atteints d'OMD expriment le besoin de nouveaux traitements efficaces, surs et exigeant 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 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 \$ (selon un nombre annuel d'injections 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 l'œdème maculaire diabétique (OMD), sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

Justification

Deux essais cliniques randomisés (ECR) de phase III, comparatifs avec traitement de référence et menés en double insu (YOSEMITE, N = 940 et RHINE, N = 951) montrent que le faricimab administré toutes les 8 semaines ou selon un intervalle de traitement personnalisé (ITP) est non inférieur à l'aflibercept administré toutes les 8 semaines pour ce qui est du changement moyen dans la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre le début de l'essai et la 48^e, la 52^e et la 56^e semaine de traitement chez des adultes atteints d'OMD. Dans l'essai YOSEMITE, la différence moyenne entre les groupes du faricimab et de l'aflibercept est de -0,2 lettre, mesurée à l'aide du tableau de lettres ETDRS (de l'anglais *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; intervalle de confiance [IC] à 97,5 % de -2,0 à 1,6), pour le groupe du faricimab administré toutes les 8 semaines et de 0,7 lettre ETDRS (IC à 97,5 % de -1,1 à 2,5) pour le groupe du faricimab administré à des ITP. Dans l'essai RHINE, la différence moyenne par rapport à l'aflibercept est de 1,5 lettre ETDRS (IC à 97,5 % de -0,1 à 3,2) pour le groupe du faricimab administré toutes les 8 semaines et de 0,5 lettre ETDRS (IC à 97,5 % de -1,1 à 2,1) pour le groupe du faricimab administré à des ITP. Bien que la plupart des patients se disent satisfaits des traitements intravitréens offerts actuellement contre l'OMD, ils expriment le besoin de nouveaux traitements qui sont efficaces et surs, et qui entraîneront moins d'injections. Dans les essais YOSEMITE et RHINE, la majorité des patients du groupe du faricimab administré à des ITP (78,1 %) ont reçu le médicament des intervalles prolongés de 12 ou de 16 semaines jusqu'à la 96^e semaine.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour le faricimab et les prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du faricimab est de 164 743 \$ 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 par rapport au faricimab. L'analyse présume que le faricimab est associé à une fréquence d'administration inférieure et à une efficacité clinique semblable à tous les comparateurs. Compte tenu de l'incertitude concernant la fréquence des injections et les données sur l'efficacité comparative, 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 inhibiteur du FCEV le moins cher remboursé dans le traitement de l'OMD.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. L'admissibilité au remboursement du faricimab repose sur les critères utilisés par chacun des régimes d'assurance médicaments publics pour le remboursement des autres inhibiteurs du FCEV dans le traitement de l'OMD chez l'adulte.	Aucune donnée probante directe n'indique que le faricimab est supérieur ou inférieur sur le plan clinique aux inhibiteurs du FCEV remboursés actuellement dans le traitement de l'OMD chez l'adulte. Les essais YOSEMITE et RHINE montrent la non-infériorité du faricimab administré toutes les 8 semaines ou à des ITP par rapport à l'aflibercept administré toutes les 8 semaines pour ce qui est du changement moyen dans la MAVC entre le début de l'essai et la 48 ^e , la 52 ^e et la 56 ^e semaine.	Le clinicien expert mentionne au CCEM que les patients inaptes à recevoir ce traitement seraient ceux qui présentent une atteinte structurale grave de la macula (p. ex., atrophie ou fibrose). Les observations du groupe de cliniciens indiquent que les patients présentant un OMD sans atteinte centrale ne devraient pas être traités par le faricimab.
Renouvellement		
2. Le remboursement du faricimab est renouvelé selon des modalités semblables à celles des inhibiteurs du FCEV actuellement remboursés dans l'indication à l'étude.	Rien ne laisse supposer que les modalités de renouvellement du remboursement du faricimab devraient être différentes de celles des autres inhibiteurs du FCEV remboursés.	—
Cessation		
3. Le traitement par le faricimab cesse selon des modalités semblables à celles des inhibiteurs du FCEV actuellement remboursés dans le traitement de l'OMD chez l'adulte.	Rien ne laisse supposer que les modalités d'abandon du traitement devraient être différentes de celles des autres inhibiteurs du FCEV remboursés.	—
Prescription		
4. Le patient est traité par un ophtalmologiste ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'OMD.	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		
5. 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 inhibiteur du FCEV le moins cher remboursé dans le traitement de l'OMD.	Les essais cliniques montrent la non-infériorité du faricimab par rapport à l'aflibercept. L'incertitude des données probantes indirectes empêche le CCEM de tirer des conclusions quant au bénéfice clinique et à la fréquence des injections du faricimab par rapport aux autres inhibiteurs du FCEV dans le traitement de l'OMD. Ainsi, les données probantes sont insuffisantes pour justifier le paiement d'un surcoût pour le traitement par le faricimab contre l'OMD par rapport à l'inhibiteur du FCEV le moins cher remboursé.	—

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; FCEV = facteur de croissance de l'endothélium vasculaire; ITP = intervalle de traitement personnalisé; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée; OMD = oedème maculaire diabétique

Points de discussion

- Bien que les essais YOSEMITE et RHINE 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 l'OMD actuellement offerts. Le CCEM s'est penché sur les résultats d'une métaanalyse en réseau (MR) visant à estimer l'efficacité et la fréquence d'injection du faricimab chez des patients atteints d'OMD par rapport à celles d'autres inhibiteurs du FCEV. Les limites des données probantes indirectes ont mené à des résultats peu concluants au sujet de l'efficacité et de la fréquence d'injection du faricimab lorsqu'on le compare aux autres inhibiteurs du FCEV.
- Les groupes de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens estiment que la fréquence des injections est un critère d'évaluation d'intérêt important, car elle a une incidence sur la fréquence des événements indésirables (EI), la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et le fardeau du traitement. À la lumière des données probantes directes et indirectes disponibles, l'ampleur et l'importance clinique réelles de toute réduction de la fréquence des injections comparativement aux traitements existants dans la pratique clinique sont incertaines. De plus, dans les essais YOSEMITE et RHINE, l'aflibercept a été administré en intervalles fixes au cours de la période d'entretien; cette approche 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.
- Un biosimilaire du ranibizumab a récemment été approuvé par Santé Canada. Au moment du présent examen, on ne connaît pas l'efficacité et le rapport coût/efficacité comparatifs du faricimab et des biosimilaires des inhibiteurs du FCEV. Il se peut que le faricimab ne soit pas rentable par rapport au biosimilaire d'un inhibiteur du FCEV utilisé dans le traitement de l'OMD.

Contexte

L'OMD est une complication de la rétinopathie diabétique susceptible de faire perdre la vue qui survient lorsque des capillaires endommagés de l'œil laissent fuir du liquide dans la partie centrale de la rétine (la macula), provoquant son épaissement. En général, l'OMD se manifeste par une perte lente et progressive de la vision chez les personnes atteintes d'un diabète de type 1 ou de type 2. L'OMD non traité est l'une des principales causes de perte de la vision, de handicap visuel et de cécité au sens de la loi chez les diabétiques. On estime à 60 000 le nombre d'adultes canadiens atteints d'OMD qui présentent une déficience visuelle nécessitant un traitement.

Au Canada, les inhibiteurs du FCEV, dont le ranibizumab, l'aflibercept et le bévazumab (hors indication), sont utilisés actuellement comme traitement de référence de première intention chez les patients atteints d'OMD avec épaissement maculaire central. Ces médicaments peuvent retarder et, dans certains cas, inverser la progression de l'OMD, de même qu'améliorer la QVLS générale et la qualité de vie liée à la vision. Les inhibiteurs du FCEV sont administrés par injection intravitréenne régulièrement et, après l'administration des doses d'attaque, l'intervalle entre les injections varie de tous les mois à tous les trois mois. Comme traitement d'appoint, les patients peuvent subir un traitement au laser focal ou une vitrectomie (pour les yeux présentant une traction vitréomaculaire). Chez les patients ayant subi une extraction de cataracte avec implantation d'un cristallin artificiel

(pseudophaque), des stéroïdes intravitréens peuvent être utilisés comme traitement d'appoint de deuxième intention.

Le faricimab est autorisé par Santé Canada dans le traitement de l'OMD chez l'adulte (18 ans ou plus). 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 initiale approuvée par Santé Canada est de 6 mg/0,05 ml administré par injection intravitréenne toutes les 4 semaines pour les 6 doses d'attaque, suivie d'une administration toutes les 8 semaines, ou de 6 mg/0,05 ml administré par injection intravitréenne toutes les 4 semaines pour au moins les 4 premières doses, puis d'une posologie suivant une augmentation structurée et graduelle de l'intervalle entre les doses, allant jusqu'à 16 semaines en fonction des résultats du patient.

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 ECR de phase III menés auprès de patients atteints d'OMD;
- les points de vue de patients, recueillis dans un exposé d'observations créé conjointement par les groupes de défense des intérêts des patients suivants : Vaincre la cécité Canada, Conseil canadien des aveugles, Fondation de l'Institut national canadien pour les aveugles (INCA), Réadaptation en déficience visuelle Canada (RDVC) et Diabète 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 l'OMD;
- 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

L'ACMTS a reçu un exposé d'observations créé conjointement par les groupes de défense des intérêts des patients suivants : Vaincre la cécité Canada, Conseil canadien des aveugles, Fondation INCA, RDVC et Diabète Canada. Les Canadiens atteints d'OMD indiquent que cette affection a des répercussions « importantes et dévastatrices » sur leur vie, car elle cause une perte de vision pouvant entraver des activités quotidiennes comme la lecture, l'usage du téléphone et la conduite automobile. Cette affection a également des répercussions émotionnelles, psychologiques et sociales; par exemple, les patients craignent que la maladie s'aggrave et qu'ils aient besoin d'aide pour accomplir les tâches quotidiennes et se rendre à leurs rendez-vous. Par ailleurs, les patients doivent toujours maîtriser les symptômes courants du diabète, dont la fatigue extrême, les variations de poids et la miction fréquente, et la prise en charge qui en découle. Ils indiquent le besoin d'un traitement qui diminue le

fardeau physique (p. ex., douleur de l'injection), psychologique (p. ex., anxiété ou craintes par rapport à l'injection) et logistique (p. ex., fréquence des rendez-vous) des traitements actuels. Ils expriment un intérêt pour un traitement moins effractif ou tout aussi effractif, mais administré moins souvent, leur permettant ainsi des déplacements moins nombreux pour les rendez-vous et un recours moins fréquent aux aidants. Le fardeau des patients vivant à l'extérieur des centres urbains canadiens et de ceux des groupes dignes d'équité peut être plus lourd (p. ex., plus difficile de se présenter aux rendez-vous).

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Le clinicien expert indique que le traitement de l'OMD vise à retarder ou, dans certains cas, à inverser la progression de la maladie et de la rétinopathie diabétique, de même qu'à améliorer la QVLS générale et la qualité de vie liée à la vision. 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 pour les patients et leurs aidants ainsi qu'à améliorer l'observance des schémas thérapeutiques.

On s'attend à ce que le faricimab occupe une place dans le traitement semblable à celle des autres inhibiteurs du FCEV, soit en première intention ou intention ultérieure, dans le traitement de l'OMD. Le clinicien expert indique que le remboursement du faricimab entraînerait probablement un changement dans le paradigme de traitement actuel, étant donné que le faricimab est le premier traitement par inhibiteur 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. Le double mécanisme d'action du faricimab, qui cible à la fois le FCEV-A et l'Ang-2, présente un intérêt pour la rétinopathie diabétique.

Les patients atteints d'une rétinopathie diabétique associée à une perte de vision causée par un OMD touchant la partie centrale de la rétine sont aptes à recevoir le traitement par le 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 inhibiteurs du FCEV. Toutefois, il pourrait ne pas être approprié chez les patients présentant une atteinte structurale grave de la macula (p. ex., atrophie ou fibrose).

Une évaluation clinique et une tomographie par cohérence optique (TCO) devraient être effectuées pour établir le pronostic et assurer le suivi lors des visites d'administration. Les principaux critères de l'évaluation sont le changement de l'acuité visuelle, l'épaisseur de la rétine et la présence de liquide rétinien. En général, la réponse optimale aux traitements par inhibiteur du FCEV est atteinte au moins six à douze mois après le début du traitement.

Le traitement par le faricimab devrait cesser pour les patients chez qui l'inutilité du traitement est prouvée par une atteinte anatomique ou fonctionnelle irréversible, comme l'atrophie (ischémie) et la fibrose maculaires.

En ce qui concerne les conditions de prescription, le clinicien expert recommande que la prescription et l'administration du faricimab soient assurées par des ophtalmologistes rétiniologues dans les milieux urbains et des ophtalmologistes généralistes ayant de l'expérience et une expertise dans la prise en charge de l'OMD dans les milieux ruraux.

Observation de groupes de cliniciens

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

Les observations du groupe de cliniciens concordent avec celles du clinicien expert consulté par l'ACMTS pour ce qui est du besoin à combler en matière de traitements plus durables qui nécessitent moins d'injections pour alléger le fardeau associé au traitement tout en offrant un gain de vision maximal. Le groupe de cliniciens indique également que la réduction au minimum des effets secondaires est une considération importante; par exemple, les complications liées aux injections comme l'inflammation, l'infection, le saignement, le décollement de la rétine, la cataracte et le glaucome.

Les observations du groupe de cliniciens concordent aussi avec celles du clinicien expert en ce qui concerne la place potentielle du médicament dans le traitement et la population de patients aptes à recevoir le traitement par le faricimab. Le groupe de cliniciens ajoute que les patients présentant un OMD sans atteinte centrale ne devraient pas être traités par le faricimab et que ceux qui ne présentent aucune perte de vision attribuable à l'OMD (c.-à-d. les patients « présymptomatiques ») devraient être surveillés tant qu'il est possible de maintenir un suivi très étroit.

Les observations du groupe de cliniciens concordent en général avec celles du clinicien expert pour ce qui est de l'évaluation de la réponse au traitement et de l'abandon du traitement. Le groupe de cliniciens mentionne tout particulièrement l'amélioration de la vision, la diminution ou la résolution de l'œdème maculaire, la diminution du score à l'échelle de gravité de la rétinopathie diabétique (EGRD) et la diminution de la fréquence d'administration du traitement (intervalle de quatre mois ou plus entre les traitements) comme étant des critères d'évaluation d'importance clinique.

Le cadre suggéré par le groupe de cliniciens pour l'administration du traitement est défini plus largement comme étant les cliniques d'ophtalmologie en milieu hospitalier ou extrahospitalier.

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 des facteurs clés soulevés par les régimes d'assurance médicaments qui pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS sur le remboursement du faricimab :

- comparateurs pertinents;
- amorces du traitement;
- cessation du traitement;
- prescription;
- aspects systémiques et économiques.

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS a fourni des conseils sur ces questions potentielles de mise en œuvre (voir le tableau 2).

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

Questions de mise en œuvre	Réponses du Comité
Comparateurs pertinents	
Le comparateur actif dans les essais pivots menés sur le faricimab (YOSEMITE et RHINE) est l'aflibercept, qui est approprié; toutefois, aurait-il été utile d'avoir un comparateur actif différent ou d'en avoir plus d'un?	Le clinicien expert indique que bien qu'il serait idéal de disposer également de données probantes comparant directement le faricimab au ranibizumab et au bévaccizumab, le choix de n'inclure que l'aflibercept dans le devis des essais est acceptable. De plus, l'aflibercept était probablement le comparateur le plus approprié de tous les inhibiteurs du FCEV au moment où ces essais ont été menés.
Le bévaccizumab administré par voie intravitréenne pourrait être envisagé comme comparateur chez cette population; toutefois, il n'est pas approuvé pour cette indication. Il a été pris en compte dans la CTI, qui examine le ranibizumab, l'aflibercept, le brolucizumab et le bévaccizumab. La MR montre [REDACTED] que ces options offertes actuellement au Canada. Cette CTI est-elle suffisante ou adéquate?	Le CCEM note la présence possible de sources importantes de biais liés aux différences dans les caractéristiques des essais ou des patients qui peuvent avoir une incidence sur les conclusions que l'on peut tirer au sujet de cette CTI. Ces limites pourraient poser des problèmes importants dans la formulation d'une décision définitive sur la validité de résultats devant éclairer la pratique clinique.
Amorce du traitement	
L'indication approuvée par Santé Canada est le traitement de l'OMD. Les critères d'inclusion des essais pivots menés sur le faricimab (YOSEMITE et RHINE) visent les participants ayant un taux d'HbA1c $\leq 10\%$, une MAVC de 73 à 25 lettres inclusivement (l'équivalent de 20/40 à 20/320 à l'échelle de Snellen) et une épaisseur du sous-champ central ≥ 325 mm (TCO-DS Spectralis) ou ≥ 315 mm (TCO-DS Cirrus ou TCO-DS Topcon). Si le CCEM recommande le remboursement du faricimab, les critères d'instauration du traitement devraient-ils préciser ces caractéristiques? Comme les critères actuels d'admissibilité des régimes d'assurance médicaments publics pour le ranibizumab et l'aflibercept définissent souvent ces caractéristiques, il serait utile pour les régimes d'assurance médicaments que ce type d'information soit précisé dans les critères.	Le clinicien expert indique qu'il serait acceptable de faire concorder les critères d'instauration du traitement avec les critères d'inclusion des essais pivots, mais ne recommanderait pas l'utilisation du taux d'HbA1c comme critère pour limiter l'accès au traitement potentiel. Le CCEM recommande que les critères d'instauration, de renouvellement et d'abandon du traitement par le faricimab soient comparables à ceux des autres traitements par des inhibiteurs du FCEV remboursés actuellement dans le traitement de l'OMD chez l'adulte.
Quelle est la probabilité que les patients aient besoin d'un traitement dans les deux yeux plutôt que dans un seul œil?	Le clinicien expert indique qu'il est très fréquent que les patients requièrent un traitement dans les deux yeux. Dans sa pratique, environ de 40 % à 50 % des patients atteints d'OMD reçoivent un traitement bilatéral. Dans certains cas, l'un des yeux répondra mieux au traitement que l'autre, et après une période de traitement bilatéral, il se peut que le traitement ne se poursuive qu'unilatéralement, soit dans l'œil qui répond moins bien au traitement.

Questions de mise en œuvre	Réponses du Comité
<p>Les deux essais pivots menés sur le faricimab (YOSEMITE et RHINE) comprennent des participants qui ont déjà été traités par un inhibiteur du FCEV ou qui n'ont jamais reçu de traitement.</p> <p>Pourrait-on songer à une exigence de critères relatifs à l'intolérance à un traitement par un inhibiteur du FCEV ou à l'échec de ce traitement avant d'amorcer le traitement par le faricimab?</p> <p>Quelle est la probabilité que les patients se fassent prescrire le faricimab comme traitement de première intention contre l'OMD?</p>	<p>Le clinicien expert indique que le faricimab ne serait pas réservé uniquement aux cas d'intolérance à un inhibiteur du FCEV ou d'échec de ce traitement, mais que s'il s'avère sûr et efficace, il serait offert aux patients n'ayant jamais été traités, particulièrement à ceux présentant une acuité visuelle < 6/15. Il croit qu'il est fort probable que les patients se fassent prescrire le faricimab comme traitement de première intention contre l'OMD.</p>
<p>Les recommandations de l'ACMTS concernant le traitement de l'OMD par Lucentis et Eylea ont été finalisées respectivement en 2012 et en 2015. Pour la plupart, les critères de remboursement utilisés par les régimes d'assurance médicaments pour ces deux inhibiteurs du FCEV ne correspondent pas aux critères proposés dans les recommandations de l'ACMTS.</p> <p>Dans le cas d'une recommandation de remboursement qui indique des critères précis (comme taux d'HbA1c, MAVC, épaisseur du sous-champ central), il serait utile que la recommandation mentionne des outils utilisés dans la pratique clinique canadienne.</p> <p>Certains régimes d'assurance médicaments peuvent avoir des difficultés à faire concorder les critères avec ceux des inhibiteurs du FCEV remboursés actuellement. La recommandation de l'ACMTS concernant Eylea était de l'inscrire sur la liste des médicaments de la même manière que pour Lucentis. Certains des critères (p. ex., taux d'HbA1c) ont fait l'objet de réticences de la part des médecins. Les prescripteurs font remarquer qu'il est inapproprié de vérifier avant d'amorcer le traitement des paramètres métaboliques qui, en fait, n'auraient aucun effet sur le traitement. Le CCEM pourrait-il tenir compte de l'avis du clinicien expert concernant certaines de ces difficultés (il est à noter que les critères de remboursement de Lucentis pourraient être relativement dépassés maintenant)?</p>	<p>Le CCEM mentionne que les types d'inhibiteurs du FCEV utilisés par les cliniciens peuvent différer d'une province ou d'un territoire à l'autre. Par conséquent, adapter les recommandations en fonction de la pratique clinique actuelle au Canada risque de faire manquer une occasion de changements pour l'avenir.</p>
Cessation du traitement	
<p>Y a-t-il des moments précis où le traitement pourrait cesser?</p>	<p>Le clinicien expert mentionne que le traitement cesserait dans les cas d'atrophie (ischémie) ou de fibrose maculaire importante dans la macula qui rendrait impossible toute amélioration de la vision par le traitement, ou dans les cas de décollement de la rétine par traction.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponses du Comité
Prescription	
<p>La posologie du faricimab dans le traitement de l'OMD est de 6 mg administrés par injection intravitréenne toutes les 4 semaines pour les 4 premières doses, puis l'intervalle posologique peut être prolongé jusqu'à toutes les 16 semaines, par intervalles de 4 semaines, selon le jugement du médecin (ITP).</p> <p>Quel est le pourcentage attendu de patients qui recevraient le traitement par le faricimab à un ITP correspondant à : toutes les 16 semaines, toutes les 12 semaines et toutes les 8 semaines?</p>	<p>Le clinicien expert a anticipé le pourcentage de patients recevant le faricimab à différents intervalles dans la pratique pour qu'il soit cohérent avec les résultats des essais pivots.</p> <p>Percentages tirés des essais YOSEMITE et RHINE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • toutes les 4 semaines : de 11 % à 13 % (1^{re} année); de 7 % à 10 % (2^e année); • toutes les 8 semaines : de 15 % à 16 % (1^{re} année); de 12 % à 14 % (2^e année); • toutes les 12 semaines : de 20 % à 21,0 % (1^{re} année); de 14 % à 18 % (2^e année); • toutes les 16 semaines : de 51 % à 53 % (1^{re} année); de 60 % à 65 % (2^e année).
<p>En supposant une progression de la maladie au fil du temps, serait-il probable qu'un patient passe du faricimab à un autre inhibiteur du FCEV si l'ITP devait passer à toutes les 8 semaines ou à toutes les 4 semaines ou serait-il plus probable que le traitement par le faricimab se poursuive?</p>	<p>Le clinicien expert mentionne au CCEM qu'un passage à un autre médicament pourrait survenir si un patient recevait une injection toutes les 4 semaines; par contre, dans le cas d'une fréquence d'injection toutes les 8 semaines, il est fort probable que le traitement par le faricimab se poursuivrait.</p>
Aspects systémique et économique	
<p>Dans le cas d'Eylea et de Lucentis, certaines provinces et certains territoires fournissent ces traitements par l'intermédiaire d'un service centralisé (centres ophtalmologiques provinciaux).</p> <p>Quel est le milieu approprié pour recevoir le faricimab?</p>	<p>Le clinicien expert indique que les cliniques spécialisées en ophtalmologie de la rétine ou les établissements hospitaliers, le cas échéant, sont les milieux les plus appropriés pour administrer le traitement par le faricimab. En milieu rural, l'administration par des ophtalmologistes ayant de l'expérience et une expertise dans la prise en charge de l'OMD pourrait suffire.</p>

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; CTI = comparaison de traitements indirecte; FCEV = facteur de croissance de l'endothélium vasculaire; HbA1c = hémoglobine glyquée; ITP = intervalle de traitement personnalisé; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée; MR = métaanalyse en réseau; OMD = œdème maculaire diabétique; TCO-DS = tomographie par cohérence optique du domaine spectral

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Données probantes cliniques

Les essais YOSEMITE et RHINE répondent aux critères d'inclusion de la revue systématique. Il s'agit d'ECR 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 l'OMD (YOSEMITE, n = 940 et RHINE, n = 951) durant 100 semaines. Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1:1 dans trois groupes : dose fixe de faricimab administrée toutes les 8 semaines; dose fixe de faricimab administrée à des ITP; dose fixe d'aflibercept administrée toutes les 8 semaines. Les patients du groupe du faricimab administré toutes les 8 semaines ont reçu 6 mg de faricimab par voie intravitréenne toutes les 4 semaines pour 6 doses d'attaque, puis des doses d'entretien toutes les 8 semaines. Les patients du groupe du faricimab administré à des ITP ont reçu 6 mg de faricimab par voie intravitréenne toutes les

4 semaines pour 4 doses d'attaque, puis des doses d'entretien administrées toutes les 4, 8, 12 ou 16 semaines selon les résultats des patients déterminés par un algorithme prédéfini. Les patients du groupe de l'aflibercept ont reçu 2 mg d'aflibercept par voie intravitréenne toutes les 4 semaines pour 5 doses d'attaque, puis des doses d'entretien à un intervalle fixe de 8 semaines.

Les deux essais visent à établir la non-infériorité du faricimab comparativement à l'aflibercept en fonction du principal critère d'évaluation, le changement moyen dans la MAVC (mesurée à l'aide du tableau de lettres ETDRS) entre le début de l'étude et la 48^e, la 52^e et la 56^e semaine dans la population en intention de traiter. La marge de non-infériorité est définie à 4 lettres au tableau de lettres ETDRS. La proportion de patients montrant une amélioration de deux paliers ou plus de la gravité de la rétinopathie diabétique à l'EGRD du tableau de lettres ETDRS entre le début de l'essai et la 52^e semaine est le principal critère d'évaluation secondaire. La marge de non-infériorité pour ce critère d'évaluation est définie à une différence de 10 % entre les groupes de traitement. Les autres critères d'évaluation secondaires sont la fréquence d'administration pour le faricimab administré à des ITP, l'épaisseur de la rétine, la présence de liquide rétinien et les mesures de la QVLS et de l'incapacité fonctionnelle liée à la vision, tous analysés sans faire l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité. L'analyse primaire est effectuée à la 56^e semaine et des données pour l'analyse secondaire sont disponibles jusqu'à la 100^e semaine.

Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques et oculaires de départ des patients sont équilibrées entre les groupes de traitement de chaque essai. Les caractéristiques de départ sont généralement semblables entre les essais, sauf pour ce qui est du nombre médian de mois écoulés depuis le diagnostic d'OMD, qui est plus petit chez les patients de l'essai YOSEMITE que chez ceux de l'essai RHINE (3,1 mois contre 6,6 mois), et de l'épaisseur moyenne du sous-champ central au départ, qui est légèrement plus élevée chez les patients de l'essai YOSEMITE que chez ceux de l'essai RHINE (487,5 µm contre 471,6 µm). Dans les deux essais, l'âge médian des patients au départ est de 62 à 64 ans, et la majorité des patients sont de sexe masculin (> 57 %) et sont blancs (> 76 %). Au début des essais, la plupart des patients (environ de 70 % à 75 %) présentent une rétinopathie diabétique dont le degré de gravité est de 35 à 47 (rétinopathie diabétique non proliférante de gravité légère à modérée), les scores moyens de départ de la MAVC étant autour de 62 lettres. Environ de 20 % à 23 % des patients ont déjà reçu un traitement par un inhibiteur du FCEV.

Efficacité

Changement de l'acuité visuelle

Le critère d'évaluation principal des deux essais est le changement moyen dans la MAVC (lettres ETDRS) entre le début de l'étude et la 48^e, la 52^e et la 56^e semaine dans la population en intention de traiter. Dans l'essai YOSEMITE, la différence moyenne du changement entre les groupes du faricimab et celui de l'aflibercept est de -0,2 lettre (IC à 97,5 % de -2,0 à 1,6) pour le faricimab administré toutes les 8 semaines et de 0,7 lettre (IC à 97,5 % de -1,1 à 2,5) pour le faricimab administré à des ITP. Dans l'essai RHINE, la différence moyenne du changement est de 1,5 lettre (IC à 97,5 % de -0,1 à 3,2) pour le faricimab administré toutes les 8 semaines et de 0,5 lettre (IC à 97,5 % de -1,1 à 2,1) pour le faricimab administré à des ITP, par rapport à l'aflibercept. Les IC de l'ensemble de ces estimations ne dépassent pas la marge de non-infériorité préétablie de 4 lettres. Tous les intervalles de confiance de ces comparaisons contiennent la ligne représentant l'absence d'effet, par conséquent, aucun des groupes du faricimab n'est supérieur au groupe de l'aflibercept pour ce qui est du changement

dans la MAVC. Les résultats des analyses de sensibilité, les analyses supplémentaires et la population du protocole concordent avec l'analyse primaire.

Le pourcentage moyen de patients présentant une amélioration de 15 lettres ETDRS ou plus pour ce qui est de la MAVC entre le début de l'essai et la 48^e, la 52^e et la 56^e semaine (critère d'évaluation secondaire) est comparable entre les groupes de traitement et les essais. Les pourcentages sont de 29,2 %, de 35,5 % et de 31,9 % dans les groupes du faricimab administré toutes les 8 semaines, du faricimab administré à des ITP et de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines, pour l'essai YOSEMITE, ainsi que de respectivement 33,6 %, 28,3 % et 30,5 % pour l'essai RHINE. La plupart des patients (> 95 % dans les différents groupes des essais) ont évité une perte visuelle de 15 lettres ETDRS ou plus pour ce qui est de la MAVC du début jusqu'à la fin des essais. On constate également des résultats comparables dans les trois groupes de traitement pour les patients présentant une amélioration d'au moins 10, 5 ou 0 lettres, ou ayant évité une perte visuelle d'au moins 10 ou 5 lettres pour ce qui est de la MAVC depuis le début des deux essais, qui ont été évaluées en tant qu'autres critères d'évaluation secondaires dans les essais.

Les résultats après deux ans concordent généralement avec ceux recueillis après un an en ce qui a trait aux critères d'évaluation de la MAVC mentionnés précédemment, sauf dans le cas du groupe du faricimab administré à des ITP de l'essai RHINE, dans lequel une proportion ajustée plus faible de patients montrent une amélioration de 15 lettres ETDRS ou plus quant à la MAVC entre le début de l'essai et la 92^e, la 96^e et la 100^e semaine comparativement au groupe de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines.

Variation de l'épaisseur du sous-champ central

Dans les essais YOSEMITE et RHINE, les patients des groupes du faricimab (toutes les 8 semaines et à des ITP) montrent une diminution plus importante de l'épaisseur du sous-champ central entre le début des essais et la 48^e, la 52^e et la 56^e semaine que ceux du groupe de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines (un critère d'évaluation secondaire), la différence de variation moyenne ajustée étant de -36,2 µm (IC à 95 % de -47,8 à -24,7) entre le faricimab administré toutes les 8 semaines et l'aflibercept administré toutes les 8 semaines et de -26,2 µm (IC à 95 % de -37,7 à -14,7) entre le faricimab administré à des ITP et l'aflibercept administré toutes les 8 semaines pour l'essai YOSEMITE, et respectivement de -25,7 µm (IC à 95 % de -37,4 à -14,0) et de -17,6 µm (IC à 95 % de -29,2 à -6,0) pour l'essai RHINE.

La proportion de patients ne montrant aucun OMD (épaisseur du sous-champ central < 325 µm à la TCO-DS Spectralis) en moyenne à la 48^e, 52^e et 56^e semaine est plus élevée dans les groupes du faricimab administré toutes les 8 semaines et à des ITP que dans le groupe de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines, la différence de proportion ajustée étant de 16,0 % (IC à 95 % de 8,9 % à 23,1 %) entre le faricimab administré toutes les 8 semaines et l'aflibercept administré toutes les 8 semaines et de 12,7 % (IC à 95 % de 5,4 % à 20,0 %) entre le faricimab administré à des ITP et l'aflibercept administré toutes les 8 semaines pour l'essai YOSEMITE, et respectivement de 12,3 % (IC à 95 % de 5,7 % à 18,9 %) et de 8,2 % (IC à 95 % de 1,5 % à 14,9 %) pour l'essai RHINE.

Les différences entre les groupes de traitement par le faricimab et celui du traitement par l'aflibercept quant aux deux critères d'évaluation liés à l'épaisseur du sous-champ central mentionnés précédemment sont moins prononcées après deux ans.

Fréquence des injections de faricimab

Les essais évaluent les pourcentages de patients dans le groupe du faricimab administré à des ITP correspondant à toutes les 4, 8, 12 et 16 semaines, un critère d'évaluation secondaire. Dans l'essai YOSEMITE, les pourcentages de patients recevant le faricimab toutes les 4, 8, 12 ou 16 semaines à la 52^e semaine sont respectivement de 10,8 %, de 15,4 %, de 21,0 % et de 52,8 %; dans l'essai RHINE, ils sont respectivement de 13,3 %, de 15,6 %, de 20,1 % et de 51,0 %. À la 96^e semaine, ces pourcentages (un critère d'évaluation secondaire) sont respectivement de 7,0 %, de 14,8 %, de 18,1 % et de 60,0 % pour l'essai YOSEMITE et de 10,1 %, de 11,8 %, de 13,6 % et de 64,5 % pour l'essai RHINE.

Qualité de vie liée à la santé et fonctionnement visuel

Dans les deux essais, les patients traités par le faricimab toutes les 8 semaines ou à des ITP montrent des variations moyennes du score composite au questionnaire de 25 items sur le fonctionnement visuel du National Eye Institute (VFQ-25 du NEI) entre le début des essais et la 24^e, la 52^e et la 100^e semaine comparables à celles des patients traités par l'aflibercept toutes les 8 semaines (critère d'évaluation secondaire). À la 52^e semaine, la différence de variation moyenne ajustée du score composite au questionnaire VFQ-25 du NEI depuis le début de l'essai est de -0,2 point (IC à 95 % de -2,1 à 1,7) entre le groupe du faricimab administré toutes les 8 semaines et celui de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines et de 0,5 point (IC à 95 % de -1,5 à 2,4) entre le groupe du faricimab administré à des ITP et celui de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines pour l'essai YOSEMITE, et respectivement de -0,8 point (IC à 95 % de -2,7 à 1,1) et de -1,0 point (IC à 95 % de -2,9 à 0,8) pour l'essai RHINE. Environ la moitié des patients (de 46,0 % à 52,5 %) de tous les groupes de traitement montrent une amélioration d'au moins 4 points du score composite au questionnaire VFQ-25 du NEI entre le début des deux essais et la 24^e semaine (critère d'évaluation exploratoire).

Une proportion comparable de patients, soit environ les deux tiers (de 68,8 % à 77,2 % dans les différents groupes de traitement) dans les deux essais, présentent une MAVC équivalant à au moins 20/40 à l'échelle de Snellen en moyenne à la 48^e, 52^e et 56^e semaine (critère d'évaluation secondaire et norme d'acuité visuelle utilisée couramment pour l'obtention d'un permis de conduire aux États-Unis); ces résultats sont cohérents avec ceux des deux essais après deux ans.

Peu de patients ont connu une progression vers la cécité au sens de la loi (critère d'évaluation secondaire, défini comme étant une MAVC équivalant à 20/200 ou pire à l'échelle de Snellen) dans les différents groupes de traitement des deux essais au cours de l'ensemble de la période étudiée (de 1,5 % à 2,1 % par groupe).

Absence de liquide rétinien

Au cours des deux essais, la proportion de patients montrant une absence de liquide intrarétinien à la 52^e semaine (critère d'évaluation secondaire) est plus élevée dans le groupe du faricimab administré toutes les 8 semaines que dans celui de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines, la différence de proportion ajustée étant de 16,6 % (IC à 95 % de 8,7 % à 24,5 %) dans l'essai YOSEMITE et de 10,7 % (IC à 95 % de 2,8 % à 18,6 %) dans l'essai RHINE. La différence de proportion ajustée de patients montrant une absence de liquide intrarétinien entre le groupe du faricimab administré à des ITP et celui de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines est moins prononcée à la 52^e semaine : 13,4 % (IC à 95 % de 5,4 % à 21,3 %) dans l'essai YOSEMITE et 7,2 % (IC à 95 % de -0,5 % à 14,9 %) dans l'essai RHINE. Après la 48^e semaine, la vaste majorité des patients (> 94 % dans les différents

groupes de traitement) des deux essais montrent une absence de liquide sous-rétinien (critère d'évaluation secondaire).

Amélioration à l'EGRD du tableau de lettres ETDRS depuis le début de l'essai

Les résultats des essais YOSEMITE et RHINE sont contradictoires pour ce qui est de la proportion de patients montrant une amélioration de deux paliers ou plus à l'EGRD du tableau de lettres ETDRS entre le début de l'essai et la 52^e semaine, le principal critère d'évaluation secondaire des essais. Dans l'essai YOSEMITE, la non-infériorité est atteinte pour ce critère d'évaluation, la différence de proportion ajustée étant de 10,2 % (IC à 97,5 % de 0,3 % à 20,0 %) entre le groupe du faricimab administré toutes les 8 semaines et celui de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines et de 6,1 % (IC à 97,5 % de -3,6 % à 15,8 %) entre le groupe du faricimab administré à des ITP et celui de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines. Toutefois, dans l'essai RHINE, la non-infériorité n'est pas atteinte pour ce critère d'évaluation, car la limite inférieure de l'IC à 97,5 % pour ce qui est de la différence de proportion ajustée entre les groupes du faricimab et le groupe de l'aflibercept est inférieure à -10 % à la 52^e semaine : -2,6 % (IC à 97,5 % de -12,6 % à 7,4 %) pour le groupe du faricimab administré toutes les 8 semaines et -3,5 % (IC à 97,5 % de -13,4 % à 6,3 %) pour le groupe du faricimab administré à des ITP. À la 96^e semaine, une proportion généralement semblable de patients des groupes du faricimab (toutes les 8 semaines et à des ITP) et du groupe de l'aflibercept dans les deux essais montrent une amélioration d'au moins deux paliers à l'EGRD du tableau de lettres ETDRS par rapport au début des essais.

Une proportion comparable de patients des groupes du faricimab (toutes les 8 semaines et à des ITP) et du groupe de l'aflibercept montrent une amélioration d'au moins trois paliers à l'EGRD du tableau de lettres ETDRS à la 52^e semaine par rapport au début de l'essai, un critère d'évaluation secondaire (de 14,8 % à 19,5 % dans les différents groupes de traitement des deux essais). Peu de patients ont contracté une rétinopathie diabétique proliférante dans l'œil étudié au cours de l'essai (critère d'évaluation secondaire) (< 3 % dans chacun des groupes de traitement des deux essais jusqu'à la 96^e semaine). De la même façon, peu de patients de chacun des groupes de traitement des essais ont montré une aggravation d'au moins deux ou trois paliers à l'EGRD du tableau de lettres ETDRS à la 52^e semaine, ont subi une vitrectomie ou ont subi une photocoagulation panrétinienne (< 1,5 % par groupe de traitement pour chacun des critères d'évaluation; sont tous des critères d'évaluation exploratoires).

Effets néfastes (innocuité)

Au cours des 100 semaines, chez la population évaluable sur le plan de l'innocuité, la proportion de patients ayant connu au moins un EI oculaire dans l'œil étudié est comparable dans les différents groupes de traitement de l'essai YOSEMITE (47,0 % dans le groupe du faricimab administré toutes les 8 semaines, 46,6 % dans celui du faricimab administré à des ITP et 46,3 % dans celui de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines). Dans l'essai RHINE, la proportion de patients ayant connu un EI oculaire est plus élevée dans les groupes du faricimab administré toutes les 8 semaines (52,4 %) et du faricimab administré à des ITP (51,7 %) que dans le groupe de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines (44,6 %). Dans l'essai RHINE, les EI contribuant vraisemblablement à une fréquence plus élevée d'EI oculaires dans les deux groupes du faricimab que dans celui de l'aflibercept sont la cataracte, la sécheresse oculaire et la blépharite, tandis que le nombre de cas d'hémorragie conjonctivale, d'augmentation de la pression intraoculaire, de corps flottants, de cataracte sous-capsulaire, d'opacification de la capsule postérieure, de prurit oculaire et de conjonctivite allergique est plus élevé dans le groupe du faricimab administré toutes les 8 semaines que dans celui de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines. Les EI oculaires survenus le plus souvent dans

les deux essais sont la cataracte (de 9,9 % à 17,6 % par groupe) et l'hémorragie conjonctivale (de 5,6 % à 9,8 % par groupe).

Des événements indésirables graves (EIG) sont survenus rarement dans les deux essais; toutefois, dans les essais YOSEMITE et RHINE, la fréquence des EIG oculaires est légèrement plus élevée dans le groupe du faricimab administré à des ITP que dans celui de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines, et dans l'essai YOSEMITE, elle est un peu plus élevée dans les deux groupes du faricimab que dans celui de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines (YOSEMITE = 3,8 % des patients du groupe du faricimab administré toutes les 8 semaines, 4,5 % de ceux du groupe du faricimab administré à des ITP et 2,3 % de ceux du groupe de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines; RHINE = 4,4 %, 6,3 % et 4,1 %, respectivement). L'EIG oculaire survenu le plus souvent au cours des deux essais est la cataracte (de 0,6 % à 2,2 % dans les différents groupes de traitement). La fréquence des EIG non oculaires survenus dans les différents groupes des deux essais varie de 20,1 % à 31,6 %, la COVID-19 (de 1,3 % à 3,2 %) et la pneumonie (de 1,3 % à 2,6 %) étant les EIG survenus le plus souvent.

Dans les deux essais, une faible proportion de patients dans tous les groupes ont abandonné le traitement pour cause d'EI (de 1,6 % à 2,9 % par groupe). L'EI menant à l'abandon du traitement survenu le plus souvent (≥ 1 % dans les différents groupes) est l'uvéite (3 patients du groupe du faricimab administré à des ITP de l'essai YOSEMITE). Une proportion plus élevée de patients dans tous les groupes ont abandonné le traitement pour cause d'EI (de 4,4 % à 8,6 % dans les différents groupes de traitement). Le motif d'abandon le plus fréquent est le décès (9 patients dans les groupes du faricimab; 1 patient dans le groupe de l'aflibercept) et la COVID-19 (8 patients dans les groupes du faricimab; 1 patient dans le groupe de l'aflibercept).

Dans les essais YOSEMITE et RHINE, on rapporte le décès de 81 patients (4,4 % des patients du groupe du faricimab administré toutes les 8 semaines, 4,7 % de ceux du groupe du faricimab administré à des ITP et 3,7 % de ceux du groupe de l'aflibercept administré toutes les 8 semaines, les deux essais combinés). La cause principale la plus fréquente de décès est mentionnée sous le vocable de « décès », qui comprend la blessure par balle, la chute, la cause naturelle, le carcinome hépatocellulaire au stade avancé avec métastases aux os, le traumatisme crânien et la mort inexpliquée (3 patients dans le groupe du faricimab administré toutes les 8 semaines, 6 patients dans celui du faricimab administré à des ITP et 1 patient dans celui de l'aflibercept). Les chercheurs qui ont mené ces essais ne considèrent aucun de ces décès comme étant lié au traitement à l'étude.

La cataracte est l'effet néfaste notable survenu le plus souvent, soit chez de 9,9 % à 17,6 % des patients dans les différents groupes de traitement des deux essais. Au cours des deux essais, 6 patients des groupes du faricimab ont connu une endophtalmie contre 1 patient des groupes de l'aflibercept. L'uvéite et l'iritis sont les affections inflammatoires intraoculaires survenues le plus souvent. L'uvéite est survenue chez 7 patients des groupes du faricimab contre aucun patient des groupes de l'aflibercept. Le nombre de cas d'iritis est comparable dans les différents groupes de traitement. Des thromboembolies artérielles non oculaires sont survenues chez de 6,9 % à 10,9 % des patients dans les deux essais, la fréquence étant comparable entre les groupes de traitement. Des corps flottants sont signalés chez de 1,9 % à 5,4 % des patients dans les deux essais, et le nombre de ces événements est plus élevé dans les groupes du faricimab administré toutes les 8 semaines que dans ceux de l'aflibercept. Le décollement de la rétine, la déchirure de la rétine, le glaucome, les occlusions vasculaires rétinienues, l'irritation de l'œil, la gêne oculaire et la vision trouble sont survenus peu souvent

(< 2 % pour chaque EI dans les différents groupes de traitement des deux essais). Un petit nombre de patients des groupes du faricimab ont connu un décollement de la rétine (6 dans les deux essais combinés) et une déchirure de la rétine (3 dans les deux essais combinés), tandis que dans les groupes de l'aflibercept, deux décollements de la rétine sont survenus et aucune déchirure de la rétine n'a été signalée. On ne signale aucun cas d'hémorragie rétinienne comme EI dans les deux essais.

Évaluation critique

Dans l'ensemble, le plan d'étude des essais YOSEMITE et RHINE correspond aux objectifs de l'étude. Les méthodes de répartition aléatoire, la dissimulation de l'affectation des patients aux groupes ou l'insu ne suscitent aucune réserve importante. 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; il s'agit là d'une approche plus prudente pour une 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. Bien qu'une grande proportion de patients aient montré au moins un écart important au protocole (environ 50 %) dans les deux essais (le plus souvent des visites manquées), les analyses de sensibilité et supplémentaires sont cohérentes avec le paramètre principal. Le clinicien expert juge acceptable la marge de non-infériorité de 4 lettres ETDRS. Les essais ont une puissance statistique suffisante pour évaluer le critère d'évaluation principal. Des événements intercurrents, le plus souvent liés à la COVID-19, sont rapportés chez environ de 9 % à 10 % des patients des deux essais. 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 constitue une limite importante de l'analyse statistique, et aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée pour évaluer les effets des données manquantes sur les critères d'évaluation secondaires. Les résultats sont donc considérés comme étant exploratoires. Une autre limite à considérer est l'utilisation de schémas posologiques différents dans les groupes de traitements. Au cours de la période d'entretien, l'intervalle d'administration du traitement peut être modifié après la répartition aléatoire dans le groupe du faricimab administré à des ITP à l'aide de critères prédéfinis reposant sur les résultats relatifs à la MAVC et à l'épaisseur du sous-champ central du patient pour qu'il soit toutes les 4, 8, 12 ou 16 semaines; cependant, dans le groupe de l'aflibercept, l'intervalle des injections est le même tout au long des essais.

Sur le plan de la généralisabilité, l'une des forces de ces essais est qu'ils comprennent des patients ayant déjà été traités par un autre inhibiteur du FCEV ainsi que des patients n'ayant jamais reçu de traitement. Une limite à souligner réside dans le fait que ces essais excluent certains patients qui, dans la pratique clinique, auraient en général reçu le traitement : les patients présentant un taux d'HbA1c supérieur à 10 % sont exclus, tout comme les patients atteints d'une rétinopathie diabétique proliférante à haut risque. La généralisabilité des résultats des essais à ces populations de patients n'est pas claire. De plus, l'aflibercept a été administré en intervalles fixes au cours de la période d'entretien; cette approche 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 également une certaine incertitude sur le critère d'évaluation de la fréquence des injections du faricimab étant donné que la méthode d'attribution des intervalles pour le faricimab administré à des ITP pendant la période d'entretien est plus stricte que dans la pratique

clinique, bien que le clinicien expert soit d'avis que des seuils simplifiés pour la MAVC et l'épaisseur du sous-champ central provenant de l'algorithme pourraient être appliqués par les cliniciens dans la pratique. Dans les essais, les patients font l'objet d'un suivi mensuel; toutefois, selon le clinicien expert, dans la pratique clinique, le suivi ne s'effectuerait généralement qu'au moment des visites pour recevoir le traitement pendant la période d'entretien. Par ailleurs, même si selon le clinicien expert, la durée de l'évaluation de l'analyse primaire est adéquate pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du faricimab en contexte d'essai de non-infériorité, des données à long terme sont nécessaires pour évaluer la durabilité de l'effet et l'innocuité à long terme du faricimab. Enfin, l'absence de données probantes directes comparant le faricimab et le ranibizumab (aux posologies approuvées par Santé Canada) ou le bécacizumab révèle une lacune importante dans l'évaluation des traitements par des inhibiteurs 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 d'OMD comparativement à celle d'autres inhibiteurs du FCEV.

Efficacité

Pour ce qui est du critère d'évaluation de la MAVC après un an, 23 essais ont été analysés à l'aide d'un modèle à effets aléatoires. Dans la CTI

. De plus,

Pour ce qui est du critère d'évaluation du nombre d'injections après un an, 11 essais ont été analysés à l'aide d'un modèle à effets aléatoires. La CTI montre que

. Bien que

ces données sont influencées par l'administration des traitements à intervalles fixes suivant les protocoles de ces ECR pour la période d'un an.

Quant au critère d'évaluation d'épaisseur de la rétine après un an, 23 ECR ont été analysés à l'aide d'un modèle à effets aléatoires. Les résultats de la MR montrent

. Toutefois, les intervalles de crédibilité à 95 % sont larges et l'hétérogénéité des méthodes utilisées pour évaluer l'épaisseur de la rétine dans les différents essais ajoute une incertitude considérable aux résultats de cette analyse et limite les conclusions que l'on peut tirer de l'effet relatif du faricimab sur l'épaisseur de la partie centrale de la rétine.

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 probantes disponibles sont limitées pour les MR effectuées pour les EI oculaires et l'abandon du traitement; par conséquent, des modèles à effets fixes ont été utilisés pour ces critères d'évaluation, et ces modèles montrent un degré d'incertitude élevé. Les limites

de la MR excluent la possibilité de parvenir à une conclusion quant aux EI oculaires et à l'abandon global du traitement.

Évaluation critique

Il peut y avoir des sources importantes de biais liés aux différences dans les caractéristiques des essais et des patients qui peuvent avoir une incidence sur les conclusions que l'on peut tirer au sujet de cette CTI. Ces limites posent des problèmes importants dans la formulation d'une décision définitive sur la validité de résultats devant éclairer la pratique clinique. Pour de nombreux essais, on manque de renseignements sur les caractéristiques et les caractéristiques de départ, et on constate une hétérogénéité considérable dans ces caractéristiques, plus particulièrement dans les méthodes d'évaluation de l'épaisseur de la rétine et les renseignements disponibles concernant la présence d'une ischémie maculaire diabétique importante ou d'affections comorbides systémiques. De plus, il y a un faible lien entre le faricimab et le reste du réseau, par le biais de l'aflibercept.

Bien que [REDACTED]. Les résultats de l'analyse liés au nombre d'injections sont influencés par une administration des traitements à intervalles fixes conformément aux protocoles des essais. 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 probantes disponibles sont limitées pour les MR effectuées pour les EI oculaires et l'abandon du traitement; par conséquent, des modèles à effets fixes ont été utilisés pour ces critères d'évaluation, et ces modèles montrent un degré d'incertitude élevé. On dispose donc de peu de données pour parvenir à une conclusion sur l'effet du faricimab par rapport aux comparateurs quant à ces critères.

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 d'OMD
Traitements	Faricimab
Schéma posologique	Administration de 6 mg par injection intravitréenne toutes les 4 semaines pour les 4 premières doses, suivie de 6 mg à un intervalle allant jusqu'à toutes les 16 semaines
Prix indiqué	Faricimab en flacon à usage unique en solution de 28,8 mg/0,24 ml : 1 350,00 \$
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 • Ranibizumab

Aspect	Description
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (25 ans)
Principales sources de donnée	<ul style="list-style-type: none"> • La population cible (caractéristiques de départ et efficacité clinique) est déterminée d'après des essais de phase III portant sur le faricimab, YOSEMITE et RHINE. • 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"> • L'efficacité et l'innocuité comparatives du faricimab sont incertaines en raison de l'hétérogénéité dans la MR du promoteur et de la façon dont les résultats de la MR ont été utilisés pour établir le modèle. Étant donné que la MR compare le nombre d'injections au cours d'une période initiale de 12 mois, on ne sait pas vraiment comment se comporterait le faricimab par rapport aux comparateurs pertinents au-delà de cette période. • Les coûts d'acquisition du bévacizumab sont probablement surestimés, car le promoteur suppose que chaque flacon ne serait utilisé que pour une seule administration. Dans la pratique, il est courant d'avoir plusieurs utilisations par flacon. • Les valeurs d'utilité associées aux états de santé sont incertaines et probablement surestimées. • Les résultats du scénario de référence du promoteur ne sont pas reproductibles, et le RCED varie considérablement entre les exécutions du modèle en raison des petites différences entre les traitements pour ce qui est des gains d'AVAQ et d'un nombre insuffisant d'itérations du modèle probabiliste.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Dans son scénario de référence, l'ACMTS suppose qu'il y aurait plusieurs administrations de bévacizumab par flacon et a adopté d'autres valeurs d'utilité. De plus, elle a corrigé une erreur dans le modèle du promoteur et augmenté le nombre d'itérations probabilistes. • D'après les résultats du scénario de référence de l'ACMTS : <ul style="list-style-type: none"> ◦ le faricimab coûte moins cher et est plus efficace que l'aflibercept et le ranibizumab; ◦ dans l'analyse séquentielle, le faricimab est associé à un RCED de 164 743 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au bévacizumab (coûts différentiels = 58 130 \$; AVAQ différentielles = 0,353); ◦ la probabilité que le faricimab soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée est de 0 %, et une réduction de prix de 68 % serait nécessaire pour que le faricimab soit rentable à ce seuil. • Bien que l'aflibercept et le ranibizumab soient dominés dans l'analyse probabiliste du scénario de référence, ce résultat est incertain en raison des petites différences entre les traitements pour ce qui est des gains d'AVAQ (AVAQ différentielles de 0,150 à 0,320) et des limites soulevées dans la MR présentée par le promoteur. • 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 % du faricimab serait nécessaire pour assurer la parité des coûts avec le bévacizumab.

AV = années de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée; MR = métaanalyse en réseau; OMD = œdème maculaire diabétique; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les limites suivantes dans l'analyse du promoteur : la proportion de patients recevant un diagnostic d'OMD est surestimée, la fréquence d'administration est incertaine, le brolocizumab n'est pas inclus à titre de comparateur et le nombre d'administrations du bévacizumab par flacon est sous-estimé. La réanalyse de l'ACMTS abaisse la proportion de patients recevant un diagnostic d'OMD et augmente le nombre d'administrations du bévacizumab par flacon. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, les économies estimées du remboursement du faricimab dans le traitement de l'OMD sont de 800 423 \$ la première année, de 3 211 386 \$ la deuxième année et de 6 504 889 \$ la troisième année, pour des économies de coûts sur trois ans de 10 516 698 \$. Une analyse de scénario menée par l'ACMTS, qui suppose qu'une partie de la part de marché du faricimab proviendrait du bévacizumab, entraîne un impact budgétaire différentiel de 18 182 088 \$, laissant entendre que le faricimab pourrait ultimement entraîner une augmentation des coûts, en fonction des traitements qu'il remplacerait.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} 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, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion : Le 24 août 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.