

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

# Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

### **Travoprost 0,003 % (Izba — Novartis Pharma Canada pour le compte d'Alcon Canada)**

Indication : la réduction de la pression intraoculaire élevée chez le patient atteint de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

#### **RECOMMANDATION :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le travoprost 0,003 % avec du polyquaternium-1 (PQ) en tant qu'agent de conservation pour la réduction de la pression intraoculaire élevée chez le patient atteint de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, sous réserve de la condition que voici :

#### **Condition :**

Pour le régime d'assurance médicaments, le coût du traitement par le travoprost 0,003 % avec PQ ne devrait pas dépasser celui du traitement par l'analogue des prostaglandines le moins cher offert dans cette indication.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Octobre 2017
Longueur du rapport :	5 pages

**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, par là, 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, 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.

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 à des fins non commerciales est autorisée 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 *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**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.

## Travoprost (Izba — Novartis Pharma pour le compte d'Alcon Canada)

Indication : pour la réduction de la pression intraoculaire élevée chez le patient atteint de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire

### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le travoprost 0,003 % avec du polyquaternium-1 (PQ) à titre d'agent de conservation pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez le patient atteint de glaucome à angle ouvert (GAO) ou d'hypertension oculaire (HO), sous réserve de la condition que voici :

### Condition :

Pour le régime d'assurance médicaments, le cout du traitement par le travoprost 0,003 % avec PQ ne devrait pas dépasser celui du traitement par l'analogue des prostaglandines le moins cher offert dans cette indication.

### Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif randomisé (ECR) et à double insu (étude C-11-034) conclut que le travoprost 0,003 % avec PQ est aussi efficace que le travoprost 0,004 % avec chlorure de benzalkonium (CB) à titre d'agent de conservation pour réduire la PIO moyenne en 2 semaines, 6 semaines et 12 semaines aux trois mesures quotidiennes (8 h, 10 h et 16 h), conformément aux marges d'équivalence de  $\pm 1,5$  mm Hg et de  $\pm 1,0$  mm Hg. Les incidents indésirables avec le travoprost 0,003 % et PQ et ceux avec le travoprost 0,004 % et CB sont semblables en fréquence et en nature, les plus courants étant l'hyperémie oculaire et l'hyperémie conjonctive (de 5,7 % à 7,0 % avec le travoprost 0,003 % et PQ et de 7,1 % à 8,1 % avec le travoprost 0,004 % et CB). Un prix plus élevé que celui des autres analogues des prostaglandines offerts au Canada n'est pas justifié, car rien de probant n'indique que le travoprost 0,003 % avec PQ est plus avantageux que les autres analogues.

### À souligner :

Le médicament avec CB comme agent de conservation n'est pas commercialisé au Canada. Comparativement à d'autres agents de conservation, le CB est associé à une incidence d'hyperémie plus élevée. Nous ne savons pas comment se compare le profil d'innocuité du travoprost 0,003 % avec PQ et celui du travoprost 0,004 % avec système de conservation tamponné breveté *sofZia*, la préparation offerte au Canada à l'heure actuelle. Nous ne savons pas non plus si le travoprost 0,003 % avec PQ sera toléré par les patients qui ne tolèrent pas le travoprost 0,004 % avec le système de conservation *sofZia*.

### Contexte :

Santé Canada a autorisé l'usage d'Izba (travoprost 0,003 % avec PQ) pour la réduction de la PIO élevée chez les patients atteints de GAO ou d'HO. C'est une solution ophtalmique contenant 30 µg de travoprost par millilitre de solution et du PQ comme agent de conservation. Par comparaison avec les solutions ophtalmiques de travoprost 0,004 % présentes sur le marché canadien, Izba a la même indication thérapeutique, une concentration réduite du principe actif et un agent de conservation différent. La posologie recommandée par Santé Canada est d'une goutte dans l'œil atteint une fois par jour.

### Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur Izba (travoprost 0,003 % avec PQ) et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

### Observations de patients

Le PCEM n'a pas reçu de commentaires de patients au sujet de ce médicament.

### Essais cliniques

La revue systématique porte sur un ECR d'équivalence à double insu (étude C-11-034) dont les participants (N = 864) sont atteints de GAO ou d'HO. Ceux-ci sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes du travoprost 0,003 % avec PQ (n = 442) et du travoprost 0,004 % avec CB (n = 422). Les deux médicaments sont administrés à raison d'une goutte dans l'œil atteint une fois par jour, le soir, pendant trois mois. Le principal objectif de l'étude consiste à démontrer l'équivalence du travoprost 0,003 % avec PQ et du travoprost 0,004 % avec CB pour réduire la PIO chez des patients atteints de GAO ou d'HO. La PIO moyenne, mesurée en mm Hg, est le principal critère d'évaluation de l'efficacité. L'équivalence était établie si l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % de la différence de PIO moyenne entre les deux groupes (travoprost 0,003 % avec PQ moins travoprost 0,004 % avec CB) se situait dans l'écart allant de  $\pm 1,5$  mm Hg pour les trois mesures quotidiennes (8 h, 10 h et 16 h) aux consultations prévues pendant le traitement (semaine 2, semaine 6 et mois 3). L'étude a également mis à l'épreuve l'équivalence en fonction d'une marge plus stricte de  $\pm 1,0$  mm Hg. Limite importante de cette étude, l'équivalence est déterminée par comparaison avec le travoprost 0,004 % avec CB comme agent de conservation plutôt qu'avec la préparation commercialisée au Canada, le travoprost 0,004 % avec le système de conservation *soZia*.

## Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici : la variation de la PIO, la perte de champ visuel mesurée par l'évaluation de la meilleure acuité visuelle corrigée selon le tableau des lettres Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), l'hyperémie, les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude C-11-034 est la PIO moyenne les semaines 2 et 6, et le mois 3 aux trois mesures quotidiennes (8 h, 10 h et 16 h). L'étude ne dit rien des aspects de la qualité de vie.

## Efficacité

Les valeurs de la PIO pendant le traitement dans la population en intention de traiter sont semblables dans les groupes du travoprost 0,003 % avec PQ et du travoprost 0,004 % avec CB à toutes les consultations et à tous les moments d'évaluation de la journée. Chez les patients traités par le travoprost 0,003 % avec PQ, la PIO moyenne (mesurée à 8 h) au terme de deux semaines, de six semaines et de trois mois de traitement est respectivement de 19,4 mm Hg, de 19,3 mm Hg et de 19,2 mm Hg. Les résultats sont du même ordre dans le groupe du travoprost 0,004 % avec CB (19,5 mm Hg, 19,3 mm Hg et 19,3 mm Hg). La différence entre les moyennes des moindres carrés des groupes d'intervention va de  $-0,3$  mm Hg à 0,0 mm Hg avec des intervalles de confiance allant de  $-0,7$  mm Hg à 0,4 mm Hg. L'équivalence est établie, puisque les intervalles de confiance se situent dans la marge déterminée au préalable de  $\pm 1,5$  mm Hg aux neuf moments d'évaluation. Qui plus est, ces intervalles de confiance se situent également dans la marge de  $\pm 1,0$  mm Hg.

La différence de meilleure acuité visuelle corrigée par rapport à la valeur initiale représente une variable dans l'évaluation de l'innocuité pour l'étude C-11-034. Dans le groupe du travoprost 0,003 % avec PQ, l'on observe une augmentation de l'acuité visuelle chez [REDACTED] des patients, pas de changement chez [REDACTED] et une diminution chez [REDACTED]. Dans le groupe du travoprost 0,004 % avec CB, les proportions sont respectivement de [REDACTED].

## Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Le travoprost 0,003 % avec PQ et le travoprost 0,004 % avec CB ont un profil d'innocuité semblable. L'incident indésirable le plus fréquent est l'hyperémie (oculaire ou conjonctive). L'incidence de l'hyperémie est numériquement plus basse dans le groupe du travoprost 0,003 % avec PQ que dans le groupe du travoprost 0,004 % avec CB (hyperémie oculaire : 7,0 % versus 8,1 %; hyperémie conjonctive : 5,7 % versus 7,1 %), mais la différence absolue est mince.

## Cout et rapport cout/efficacité

Le travoprost 0,003 % avec PQ est offert en solution ophtalmique; la dose est d'une goutte dans l'œil touché une fois par jour dans le traitement de la PIO élevée chez les personnes atteintes de GAO ou d'HO. Le fabricant vend le médicament au prix de 20,13 \$ le flacon de 5 ml.

Le fabricant a présenté une comparaison de coûts entre travoprost 0,003 % avec PQ et travoprost 0,004 % dans son analyse principale et une comparaison de coûts entre travoprost 0,003 % avec PQ et d'autres analogues des prostaglandines (latanoprost 0,005 %, bimatoprost 0,01 % et bimatoprost 0,03 %) dans une analyse secondaire. Les analyses s'inscrivent dans l'horizon temporel d'un an et adoptent la perspective d'un payeur public des soins de santé au Canada. La thèse de l'équivalence clinique du travoprost 0,003 % avec PQ et du travoprost 0,004 % s'appuie sur un ECR (étude C-11-034), alors que celle de l'efficacité et de l'innocuité semblables du travoprost 0,004 % et d'autres analogues des prostaglandines est fondée sur une métaanalyse en réseau publiée et des ECR comparatifs directs; l'on postule que cette hypothèse s'applique aussi au

travoprost 0,003 % avec PQ sur la foi de l'étude C-11-034. Eu égard au coût du traitement, le fabricant tient compte du coût d'acquisition du médicament, des honoraires de pharmacien et de la marge bénéficiaire en pharmacie. Le volume d'une goutte est établi d'après une étude publiée, et les médicaments sont administrés une fois par jour dans les deux yeux. Le fabricant rapporte que le coût du traitement par le travoprost 0,003 % avec PQ est le même que le coût du traitement par travoprost 0,004 % et moins élevé que celui du traitement par le latanoprost ou le bimatoprost.

Le PCEM a relevé des aspects qui limitent de manière importante la portée de l'évaluation économique présentée par le fabricant. D'abord, l'hypothèse de la similarité clinique des comparateurs pertinents est incertaine, car la préparation de travoprost 0,004 % examinée dans les ECR n'est pas en usage au Canada (travoprost 0,004 % avec CB comme agent de conservation). Aussi, c'est par une comparaison indirecte naïve des estimations ponctuelles que l'on évalue le travoprost 0,003 % avec PQ par comparaison avec le bimatoprost et le latanoprost, alors que la méthode est inappropriée, car des données probantes publiées indiquent qu'il y aurait plus d'incidents indésirables avec le travoprost 0,004 % qu'avec le latanoprost. L'incertitude plane au sujet du nombre de doses par flacon, comme le notent plusieurs études au sujet du volume d'une goutte et du volume d'un flacon; donc, il pourrait y avoir des différences de nombre de gouttes par flacon, ce qui aurait une incidence sur les hypothèses de coût. En outre, l'évaluation économique présentée incorpore la marge bénéficiaire de la pharmacie et les honoraires de pharmacien, des coûts qui varient d'une province à une autre.

Le PCEM a pris en considération une analyse qui exclut la marge bénéficiaire en pharmacie et les honoraires de pharmacien et qui repose sur le postulat de l'équivalence de tous les traitements pour ce qui est du volume d'une goutte (0,030 ml) et de leur similarité clinique (effet thérapeutique et effets néfastes). Au prix indiqué par le fabricant, le travoprost 0,003 % avec PQ (101 \$ la première année) équivaut en coût au travoprost 0,004 %, est plus économique que le bimatoprost (230 \$ à 290 \$ la première année), mais coûte plus cher que le latanoprost (86 \$ la première année). Rapporté au ml, le prix du travoprost 0,003 % avec PQ devrait baisser de 4,8 % pour que ce médicament coûte la même chose à l'utilisation que le latanoprost 0,005 %. Si l'on tient compte des honoraires de pharmacien et de la marge bénéficiaire en pharmacie, le travoprost 0,003 % avec PQ peut être moins coûteux que le latanoprost dans certaines circonstances. Le PCEM fait remarquer la très grande variabilité du volume d'une goutte, ce qui influe sur le nombre de gouttes par flacon et le coût relatif du traitement. Au vu de l'incertitude que crée cette variabilité, les examinateurs du PCEM ont préféré poser l'hypothèse de l'équivalence du travoprost 0,003 % avec PQ et des comparateurs sur le plan du volume de la goutte.

## Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

## Réunion du 19 juillet 2017

### Absences :

Aucune

## Réunion du 18 octobre 2017

### Absences :

Deux membres sont absents.

### Conflits d'intérêts :

Aucun