



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

IMPLANT INTRAVITRÉEN DE DEXAMÉTHASONE (Ozurdex – Allergan Inc.)

Indication : traitement de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire l'implant intravitréen de dexaméthasone sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation :

1. Les données agrégatives de deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à l'insu mettent en relief que la proportion de patients affligés d'un œdème maculaire consécutif à l'occlusion de la veine centrale de la rétine qui bénéficient d'un gain d'acuité visuelle d'au moins 15 lettres sont statistiquement plus nombreux dans le groupe du traitement par l'implant intravitréen de dexaméthasone que dans le groupe du traitement placebo après 30 et 60 jours, mais que ce n'est plus le cas après 90 et 180 jours.
2. Au vu de l'incertitude quant à la durée de l'effet thérapeutique, le Comité est d'avis que la rentabilité de l'implant intravitréen de dexaméthasone par rapport au traitement placebo est impossible à déterminer avec exactitude pour le moment.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'implant intravitréen de dexaméthasone dans l'indication du traitement de l'œdème maculaire consécutif à l'occlusion de la veine centrale de la rétine. Le produit est un implant intravitréen biodégradable composé de 700 µg de dexaméthasone dans un dispositif d'administration en polymère solide. La posologie recommandée par Santé Canada est d'une injection intravitréenne de 700 µg. En outre, la monographie précise que l'administration doit se limiter à deux injections séparées l'une de l'autre par un intervalle de six mois.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR sur l'implant intravitréen de dexaméthasone et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

Essais cliniques

L'étude méthodique couvre deux ECR à l'insu de six mois mettant à l'épreuve le médicament dans un groupe de personnes atteintes d'un œdème maculaire consécutif à l'occlusion de la veine centrale de la rétine ou d'une de ses branches. De structure identique, les études 008 et 009 comptent trois groupes d'intervention : l'implant intravitréen de dexaméthasone à raison de 350 µg pour un et de 700 µg pour un autre et le traitement placebo (dispositif d'administration sans aiguille). La randomisation est stratifiée en fonction du site de l'occlusion (veine centrale ou une branche) ; dans l'ensemble, 1 267 patients sont répartis au hasard dans les groupes d'intervention.

Comme le PCEM s'en tient à l'indication et à la posologie approuvées par Santé Canada, il s'attarde dans son examen aux données combinées des études 008 et 009 ayant trait aux patients présentant une occlusion de la veine centrale de la rétine traités par l'implant intravitréen de dexaméthasone à raison de 700 µg ou par le traitement placebo (n = 283). Les taux d'abandons avant terme vont comme suit : 8 % du groupe de la dexaméthasone à la dose de 700 µg et 6 % du groupe du traitement placebo.

Le PCEM n'a pas relevé d'ECR à double insu comparant l'implant intravitréen de dexaméthasone à un traitement actif de l'œdème maculaire consécutif à l'occlusion de la veine centrale de la rétine.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la variation de l'acuité visuelle, la qualité de vie, les effets indésirables graves, les effets indésirables et les abandons pour cause d'effet indésirable. Initialement, les deux études ont pour principal critère d'évaluation la proportion de patients dont l'acuité visuelle s'améliore dans une mesure \geq à 15 lettres selon le constat effectué au jour 180. Après examen des données de l'étude 009, qui ne satisfait pas ce critère d'évaluation, le principal critère d'évaluation a été modifié pour devenir le délai d'amélioration de l'acuité visuelle dans une mesure \geq à 15 lettres dans la période allant du jour 0 au jour 180.

L'échelle d'acuité visuelle de l'étude ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) sert à évaluer la meilleure acuité visuelle corrigée. L'échelle est formée de 14 lignes de 5 lettres chacune, soit 70 lettres au total. L'écart minimal d'importance clinique va de 5 à 10 lettres. La perte ou le gain d'acuité visuelle correspondant à 3 lignes (15 lettres) est considéré comme étant un changement modéré. La cécité pratique (au sens de la loi) s'entend de l'acuité visuelle centrale de moins de 1/20 à l'échelle de Snellen. La qualité de vie est évaluée à l'aide du questionnaire 25 sur la fonction visuelle du National Eye Institute.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

Les résultats sur l'efficacité sont tirés des données ayant trait au groupe de patients affligés d'un œdème maculaire consécutif à l'occlusion de la veine centrale de la rétine et traités par l'implant intravitréen de dexaméthasone à raison de 700 µg ou par le traitement placebo.

- Le délai d'amélioration de la vue (gain d'acuité visuelle de 15 lettres) est statistiquement plus court dans le groupe de la dexaméthasone à la dose de 700 µg que dans le groupe du traitement placebo. Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre

les deux groupes quant à la proportion de patients dont l'acuité visuelle s'est améliorée dans cette mesure au jour 180 : 18 % pour la dexaméthasone comparativement à 12 % pour le traitement placebo. Les analyses portant sur l'amélioration de la vue à d'autres moments déterminés au préalable révèlent que la proportion de patients jouissant d'un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres est statistiquement plus grande dans le groupe de la dexaméthasone que dans le groupe du traitement placebo aux jours 30 et 60, mais pas ensuite (jours 90 et 180).

- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la dexaméthasone à la dose de 700 μg et le traitement placebo quant à la proportion de patients accusant une perte d'acuité visuelle ≥ 15 lettres ou devenant aveugle conformément à la définition de la cécité pratique au jour 180 : respectivement 14 % et 20 % pour la perte d'acuité et 23 % comparativement à 29 % pour ce qui est de la cécité pratique.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes sous l'angle de la qualité de vie.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

L'information ci-après a trait aux patients qui présentent une occlusion de la veine centrale comme à ceux qui présentent une occlusion d'une branche dans la période de six mois après le traitement.

- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la dexaméthasone à la dose de 700 μg et le traitement placebo quant à l'incidence des effets indésirables graves (respectivement 5 % et 6 %). L'augmentation de la pression intraoculaire jugée grave survient chez deux patients du groupe de la dexaméthasone, tandis qu'un patient de ce groupe présente de l'hypertension oculaire.
- L'incidence des effets indésirables dans l'ensemble et des effets indésirables oculaires est plus élevée, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe de la dexaméthasone que dans le groupe du traitement placebo : 72 % comparativement à 57 % pour les effets indésirables en général et 63 % contre 43 % pour les effets indésirables oculaires. Les effets indésirables oculaires les plus courants, plus fréquents avec la dexaméthasone qu'avec le traitement placebo, sont la hausse de la pression intraoculaire (25 % contre 1 %), la douleur oculaire (7 % contre 4 %) et l'hypertension oculaire (4 % contre 1 %). Il y a eu des cas d'hémorragie conjonctivale et d'exsudat rétinien. L'infection oculaire est rare et il n'y a pas de différence entre les deux groupes quant à son incidence.
- Il n'y a pas de différence entre les deux groupes quant à l'incidence des abandons pour cause d'effet indésirable (2 % des patients de chaque groupe).

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité du fabricant compare l'implant intravitréen de dexaméthasone et le traitement placebo en cas d'œdème maculaire et de perte d'acuité visuelle à la suite de l'occlusion de la veine centrale de la rétine dans l'horizon temporel de la vie entière. La modélisation Markov incorpore sept états de santé : six états qui illustrent la progression de la meilleure acuité visuelle corrigée et le décès. Les taux de probabilité de transition d'un état de santé à un autre ont été calculés d'après les données agrégatives des études 008 et 009. Dans sa modélisation, le fabricant suppose que le traitement par l'implant intravitréen de dexaméthasone est effectué tous les six mois dans les trois premières années et que l'acuité visuelle se stabilise après cela et demeure la même pendant le reste de la période modélisée. Il en arrive au coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) de 21 568 \$ pour la dexaméthasone par rapport au traitement placebo.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Pour le PCEM, l'évaluation économique du fabricant est problématique à certains égards. Dans son analyse coût-utilité, le fabricant ne compare pas l'implant à un traitement actif. Les données issues des essais cliniques brefs indiquant que les effets bénéfiques de l'implant intravitréen de dexaméthasone se manifestent 30 et 60 jours après le traitement, mais pas 90 ni 180 jours après, chez les patients atteints d'un œdème maculaire consécutif à l'occlusion de la veine centrale de la rétine, ne corroborent pas l'hypothèse voulant que l'amélioration de l'acuité visuelle et de la qualité de vie associée à la santé se maintienne la vie durant. Il en ressort que l'estimation du coût de la QALY est éminemment incertaine, même si l'on s'en tient au traitement approuvé par Santé Canada, soit deux injections au maximum, à un intervalle de six mois.

L'implant intravitréen contenant 700 µg de dexaméthasone coûte 1 295 \$. Le coût annuel du traitement (deux injections) s'élève donc à 2 590 \$.

Observations de groupe de patients :

Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité note l'incidence élevée de cataractes chez les patients traités par l'implant intravitréen de dexaméthasone dans la période de prolongation ouverte des essais cliniques examinés.
- Il fait remarquer que, puisque l'intervention dans le groupe témoin ne comporte pas d'aiguille, il est difficile d'évaluer les risques de l'injection intravitréenne de l'implant de dexaméthasone par rapport à ceux d'une injection intravitréenne.
- Il ajoute que la monographie du produit, approuvée par Santé Canada, recommande de limiter les injections à deux et de les séparer d'un intervalle de six mois.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 15 février 2012

Membres absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun

Réunion du 18 avril 2012

Membres absents :

Un membre

Conflits d'intérêts

Aucun

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 15 février 2012; réexamen du CCEM – le 18 avril 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 25 avril 2012

© ACMTS, 2012

page 4 sur 5

Programme commun d'évaluation des médicaments

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation figurent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 15 février 2012; réexamen du CCEM – le 18 avril 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 25 avril 2012

© ACMTS, 2012

page 5 sur 5