



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### OCRIPLASMINE

(Jetrea — Alcon Canada Inc.)

**Indication : traction vitréomaculaire symptomatique**

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'ocriplasmine sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la traction vitréomaculaire (TVM) symptomatique sous réserve de la conformité aux critères cliniques et aux conditions ci-dessous.

#### Critères cliniques :

- Diagnostic d'adhérence vitréomaculaire (AVM) à l'origine de la TVM confirmé par la tomographie à cohérence optique.
- Absence de trous maculaires de grand diamètre (> 400 µm), de myopie prononcée (> 8 dioptries de correction de l'amplitude d'accommodation ou longueur axiale > 28 mm), d'aphakie, d'antécédents de décollement rétinien, d'instabilité du zonule de Zinn, d'intervention chirurgicale oculaire ou d'injection intraoculaire récente (y compris le traitement au laser), de rétinopathie diabétique proliférante, de rétinopathie ischémique, d'occlusion veineuse rétinienne, de dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge ou d'hémorragie vitréenne.

#### Conditions :

- Administration de l'ocriplasmine par un spécialiste de la rétine.
- Le traitement devrait se limiter à une seule injection par œil.
- Réduction du prix afin d'améliorer la rentabilité de l'ocriplasmine.

#### Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu (TG-MV-006 et TG-MV-007) ont démontré que l'ocriplasmine était supérieure au placebo du point de vue de la disparition de l'AVM et du détachement vitréen postérieur complet.
2. Les essais cliniques ont exclu des personnes atteintes de diverses affections oculaires; donc, impossible de savoir avec certitude si l'ocriplasmine est sûre et efficace chez ces patients. La monographie précise que l'ocriplasmine n'est pas recommandée dans ces cas.
3. Au prix indiqué dans la présentation de médicament, soit 3 950 \$ la dose de 0,125 mg, le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) associé à l'ocriplasmine varie de 55 544 \$ à 124 621 \$ selon les hypothèses de la modélisation, d'après l'estimation du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).

### Programme commun d'évaluation des médicaments

### Contexte :

L'ocriplasmine est indiquée dans le traitement de la TVM symptomatique. La dose recommandée est d'une seule injection intravitréenne de 125 µg. Il n'est pas recommandé d'injecter à nouveau le médicament dans le même œil. Si l'autre œil doit être traité, il est conseillé d'attendre sept jours après l'injection dans le premier œil afin qu'il soit possible de surveiller comme il se doit la santé de l'œil traité.

### Synthèse des constatations du PCEM

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le PCEM : un examen méthodique d'ECR portant sur l'ocriplasmine, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

### Observations des patients

Voici le résumé des observations transmises par deux groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- La TVM peut causer la formation de trous maculaires et une grave perte de vision. Cette perte de vision peut entraîner une perte d'autonomie, d'emploi ou de revenus, et l'incapacité de conduire. Une telle situation est difficile pour la famille et peut mener à l'isolement social et à la dépression, sans compter le risque de chute et de blessure.
- Étant donné que ce traitement consiste en une seule injection du médicament, qu'il ne s'agit pas d'une intervention chirurgicale, le temps d'attente sera probablement moins long qu'en chirurgie, de sorte que la tâche des aidants sera allégée plus rapidement et que le risque de blessure dû à la déficience visuelle sera moindre. En outre, les patients estiment que cette option thérapeutique s'accompagnera d'une baisse des hospitalisations, des consultations médicales et des chirurgies.
- La nécessité de s'allonger à plat ventre face contre terre durant une semaine après le traitement chirurgical (vitrectomie, par exemple) est le principal motif pour lequel de nombreux patients préféreraient de beaucoup un traitement médical efficace.

### Essais cliniques

L'examen méthodique englobe trois ECR multicentriques en groupes parallèles, à double insu et comparatifs avec placebo ou traitement simulé. Les essais TG-MV-006 (N = 326) et TG-MV-007 (N = 326) sont des études de phase 3 de structure identique qui évaluent l'innocuité et l'efficacité d'une seule dose de 125 µg d'ocriplasmine comparativement au placebo en injection dans le traitement de la TVM symptomatique. L'essai TG-MV-004 (N = 60) est une étude de phase 2 qui évalue l'innocuité et l'efficacité préliminaire de l'ocriplasmine en une injection aux doses de 75 µg, 125 µg et 175 µg et en quelques injections de 125 µg (jusqu'à deux de plus, en mode ouvert) comparativement à un faux traitement en injection. Au vu des multiples limites de l'essai TG-MV-004 eu égard à l'objet de notre examen, les données de cette étude ne sont ni présentées ni prises en considération. Par conséquent, les deux études de phase 3, TG-MV-006 et TG-MV-007, représentent les principales sources de données sur l'efficacité et l'innocuité pour les besoins de l'examen méthodique.

### Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son examen méthodique. Du lot, le Comité a examiné les critères que voici :

- la disparition de l'AVM au jour 28 et trois mois et six mois après le traitement;
- la qualité de vie associée à la santé par rapport au début de l'étude — évaluée selon le questionnaire National Eye Institute Visual Function Questionnaire (VFQ-25) six mois après le traitement;
- le détachement vitréen postérieur (DVP) complet au jour 28;
- la fermeture du trou maculaire dans toute son épaisseur, sans intervention chirurgicale, au jour 28;
- la proportion de patients subissant une vitrectomie (évitemment de la vitrectomie);
- la variation de la meilleure acuité visuelle avec correction (MAVC) dans la période à l'étude.

Dans les deux essais cliniques, TG-MV-006 et TG-MV-007, la proportion de patients chez qui l'AVM a disparu au jour 28 sur la foi de la tomographie à cohérence optique constitue le principal critère de jugement de l'efficacité.

### Résultats

#### Efficacité

- L'ocriplasmine se révèle supérieure au placebo, dans une proportion statistiquement significative, sur le plan de la résolution de l'AVM au jour 28, en trois mois et en six mois. La différence de risque eu égard à la disparition de l'AVM entre l'ocriplasmine et le placebo va comme suit :
  - jour 28 : 14,8 % (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 6,0 % à 23,5 %) dans l'étude TG-MV-006 et 19,1 % (IC à 95 % : 11,6 % à 26,7 %) dans l'étude TG-MV-007;
  - trois mois : 11,5 % (IC à 95 % : 2,6 % à 20,5 %) dans l'étude TG-MV-006 et 16,7 % (IC à 95 % : 8,5 % à 24,9 %) dans l'étude TG-MV-007;
  - six mois : 13,4 % (IC à 95 % : 4,5 % à 22,2 %) dans l'étude TG-MV-006 et 14,2 % (IC à 95 % : 5,1 % à 23,2 %) dans l'étude TG-MV-007.
- Quant au score global du questionnaire VFQ-25, les résultats sont statistiquement significatifs dans l'étude TG-MV-007 seulement. L'écart type (ET) moyen de la variation du score global est plus grand dans le groupe de l'ocriplasmine, soit 3,3 (11,97), que dans le groupe du placebo, soit -0,1 (10,29) ( $P = 0,013$ ), au terme de la période de six mois.
- Les patients présentant un DVP complet au jour 28 sont proportionnellement plus nombreux dans les groupes de l'ocriplasmine des deux études, la différence entre les groupes étant de 9,9 % (IC à 95 % : 3,1 % à 16,7 %) dans l'étude TG-MV-006 et de 10,6 % (IC à 95 % : 6,8 % à 14,5 %) dans l'étude TG-MV-007.
- Au jour 28, les groupes de l'ocriplasmine font mieux que les groupes du placebo, dans une mesure statistiquement significative, pour ce qui est de la fermeture du trou maculaire dans toute son épaisseur sans intervention chirurgicale, la différence entre les groupes étant de 31,4 % (IC à 95 % : 14,1 % à 48,6 %) dans l'étude TG-MV-006 et de 30,1 % (IC à 95 % : 11,6 % à 48,6 %) dans l'étude TG-MV-007. Au terme de la période de six mois, les résultats sont du même ordre, mais ils ne sont statistiquement significatifs que dans l'étude TG-MV-006, la différence entre les groupes étant de 30,0 % (IC à 95 % : 11,9 % à 48,0 %).

- Dans les deux études, la proportion de patients subissant une vitrectomie, au jour 28 et en six mois, est plus grande dans le groupe du placebo que dans le groupe de l'ocriplasmine, quoique les différences ne soient pas statistiquement significatives. L'effet réel de l'ocriplasmine sous l'angle de l'évitement de la vitrectomie est incertain en raison d'un biais de sélection potentiel du côté des patients et du côté des médecins, la décision de procéder à la vitrectomie étant à la discrétion des patients et des médecins chercheurs.
- Du point de vue de la MAVC, la proportion de patients jouissant d'une amélioration de 15 lettres ou plus en six mois est plus grande dans le groupe de l'ocriplasmine que dans le groupe du placebo dans l'étude TG-MV-007, la différence entre les groupes étant de 8,1 % (IC à 95 % : 2,3 % à 13,9 %); cependant, la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative dans l'étude TG-MV-006.
- Dans les deux études, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes quant à l'amélioration ou à la détérioration de la vue dans une proportion de 15 lettres ou plus au jour 28, quant à la détérioration de la vue (15 lettres ou plus) en six mois, quant à l'amélioration ou à la détérioration de la vue dans une mesure de 30 lettres ou plus au jour 28 et en six mois.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- La proportion de patients qui subissent un événement indésirable à tout le moins est plus grande dans les groupes de l'ocriplasmine (42,3 % et 38,0 %) que dans les groupes du placebo (19,8 % et 23,5 %) des études TG-MV-006 et TG-MV-007. La présence de corps flottants du vitré, la photopsie, la déficience visuelle et la douleur oculaire sont les effets indésirables les plus couramment rapportés.
- La proportion de patients qui subissent un ou des événements indésirables graves est semblable dans le groupe de l'ocriplasmine et le groupe du placebo des études TG-MV-006 (14,5 % contre 12,3 %) et TG-MV-007 (13,5 % contre 13,6 %).
- Les abandons pour cause d'événements indésirables dans les groupes de l'ocriplasmine des études TG-MV-006 et TG-MV-007 sont respectivement de 0,9 % et de 0,8 %, et dans les groupes du placebo, de 1,9 % et 0 %.

### **Cout et rentabilité**

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'ocriplasmine à l'attente vigilante (prise en charge médicale), avec l'option de la vitrectomie dans les deux cas, en utilisant les données des études TG-MV-006 et TG-MV-007. L'analyse s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie du patient (jusqu'à concurrence de 37,5 ans) selon la perspective du système de santé public canadien. L'évaluation économique repose sur un arbre décisionnel de six mois accompagné d'une modélisation Markov à long terme.

Le cycle mensuel de l'arbre décisionnel comprend les possibilités que voici : la résolution de l'AVM au jour 28 sans intervention chirurgicale, la vitrectomie en fonction de l'acuité visuelle du patient et la résolution non chirurgicale ou le trou maculaire au terme de six mois. Dans le modèle de Markov, les patients (présentant une TVM ou un trou maculaire) sont répartis dans les états de santé que voici : résolution de l'AVM, persistance de l'AVM sans trou maculaire, persistance de l'AVM avec trou maculaire, résolution de l'AVM en présence d'un trou maculaire (pas de vitrectomie), résolution de l'AVM en présence d'un trou maculaire (1 vitrectomie), résolution de l'AVM en présence d'un trou maculaire (2 vitrectomies) et la mort. Dans chacun des cycles de Markov, les patients peuvent passer d'un état de santé à un autre et d'un degré

d'acuité visuelle à un autre (inchangée, améliorée, détériorée). Tout au long des cycles, les issues possibles sont la résolution de l'AVM, la fermeture du trou maculaire, la résolution de l'AVM et la fermeture du trou maculaire, et la TVM évoluant vers le trou maculaire. À chacun des états de santé correspond une répartition particulière des catégories d'acuité visuelle. En cas de résolution de l'AVM, l'acuité visuelle se conforme au déclin de l'acuité observé à long terme dans la population finlandaise du même âge. La modélisation suppose que l'acuité visuelle des patients qui présentent toujours une TVM (c'est-à-dire, tous les états de santé à l'exception de la résolution) baisse progressivement, mais à un rythme plus rapide que dans la population en général. Le modèle incorpore les effets indésirables, la cataracte subséquente à la vitrectomie, la déchirure rétinienne, le décollement rétinien, l'élévation de la pression intraoculaire et l'hémorragie vitrénne, à la fréquence observée dans les ECR et selon des données du fabricant. La majorité des taux de transition de l'arbre décisionnel (six premiers mois) proviennent des ECR, sauf la probabilité d'une seconde vitrectomie pour cause de trou maculaire et son taux de réussite, déterminés d'après l'opinion de cliniciens. Les taux de probabilité de passage d'un état à un autre dans la modélisation Markov ont été estimés par une analyse de régression des données issues des essais cliniques, de l'opinion d'experts et de la documentation publiée. La modélisation suppose que la probabilité de résolution spontanée de l'AVM au-delà des six premiers mois est de 0 %. Les coefficients d'utilité proviennent de la documentation publiée et de postulats. Le fabricant en arrive au cout supplémentaire de la QALY de 40 124 \$ pour l'ocriplasmine comparativement à l'attente vigilante dans la perspective du payeur de soins de santé.

Le PCEM note que certains aspects de l'évaluation économique du fabricant en limitent la portée :

- Généralisabilité et prise en compte de couts étrangers aux soins de santé
  - L'information sur l'utilisation des ressources en cas de déficience visuelle provient d'une étude d'établissement des couts menée auprès de personnes atteintes de dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge; la question de la généralisabilité par rapport à ce groupe de la population n'est pas abordée.
  - L'état de santé correspondant à la cécité englobe le cout de la perte de productivité et des couts indirects; le rapport cout-utilité supplémentaire (RCUS) grimpe à 43 657 \$ par QALY lorsque l'on ne tient pas compte des couts indirects.
- Maladie bilatérale
  - Le fabricant ne prend pas en considération le cout du traitement de la maladie bilatérale, qui survient chez 19,9 % des participants. Le clinicien expert consulté par le PCEM pour les besoins du présent examen est d'avis que, en cas de maladie bilatérale, les deux yeux sont traités habituellement dans la pratique clinique.
- Brièveté des essais cliniques et hypothèse de l'efficacité relative à long terme
  - Les ECR durent six mois et évaluent la résolution de l'AVM, non pas l'acuité visuelle; rien ne démontre qu'il y aura des différences d'importance clinique à long terme dans l'acuité visuelle, principal facteur déterminant la qualité de vie et les couts de la maladie. Si l'effet thérapeutique s'estompe, le rapport cout-efficacité augmentera. L'analyse de sensibilité du fabricant où l'horizon temporel est ramené à deux ans aboutit à une baisse de QALY supplémentaire, de 0,069 à 0,024, et à une hausse du cout de la QALY qui passe à 147 816 \$, illustrant que la plus grande part de l'avantage supplémentaire observé dans la modélisation s'installe au-delà de la période couverte par les ECR.

- Incertitude quant à l'évolution de la TVM et à son effet à long terme sur l'acuité visuelle
  - L'une des hypothèses majeures de la modélisation du fabricant veut que l'effet de résolution de l'AVM de l'ocriplasmine, à l'origine de sa supériorité par rapport au comparateur, se traduise au bout du compte par une amélioration de l'acuité visuelle (déterminant principal de l'efficacité dans la modélisation); or, ce constat n'est pas clair dans les ECR.
  - Pour cause d'insuffisance de données, la modélisation ne peut estimer avec exactitude l'acuité visuelle à long terme en cas de résolution ou de persistance de la TVM.
- Incertitude quant à la probabilité de résolution spontanée à long terme
  - La probabilité de résolution spontanée de l'AVM dans la période de six mois à deux ans a été établie à 0 %, alors que des données observationnelles mentionnées par le fabricant indiquent des taux de probabilité de 2,2 % et de 16,5 %. Si l'on tient compte de ces taux, l'efficacité relative estimative de l'ocriplasmine diminue et son RCUS augmente.

L'analyse effectuée par le PCEM, qui exclut les couts n'ayant pas trait aux soins de santé et qui tient compte du cout du traitement des deux yeux en cas de maladie bilatérale, débouche sur un RCUS de 55 544 \$ la QALY. Des analyses de sensibilité unidirectionnelle étudiant les effets de diverses hypothèses quant à l'efficacité à long terme constatent que :

- le postulat voulant que l'ocriplasmine ne change rien à la mortalité se traduit par un RCUS de 65 957 \$ par QALY;
- le postulat voulant que l'acuité visuelle en cas de persistance ou de résolution de l'AVM évolue de la même manière au-delà des six premiers mois se traduit par un RCUS de 94 766 \$ par QALY;
- le postulat voulant que le taux de résolution spontanée de l'AVM à long terme soit de 2,2 % ou de 16,5 %, comme ce qui est mentionné dans la littérature, se traduit par un RCUS de 63 264 \$ par QALY au taux de 2,2 % et de 124 621 \$ la QALY au taux de 16,5 %.

L'ocriplasmine coute 3 950 \$ la dose de 0,125 mg.

### Autres sujets de discussion :

Le CCEM note ce qui suit :

- L'injection intravitréenne de placebo peut avoir produit un DVP complet dans certains cas, ce qui donne à penser que le taux de résolution spontanée est plus grand qu'il ne l'est en réalité en l'absence de traitement.

### Lacunes de la recherche :

Le CCEM souligne l'insuffisance des données probantes :

- à propos de l'efficacité (p. ex., la vision) et de l'innocuité à long terme de l'ocriplasmine;
- issues de comparaisons directes entre l'ocriplasmine et l'attente vigilante ou la vitrectomie, les deux traitements de la TMV offerts au Canada à l'heure actuelle;
- à propos des patients atteints d'affections oculaires pour qui l'ocriplasmine pourrait être bénéfique, mais qui ont été exclus des études TG-MV-006 et TG-MV-007 et pour qui le traitement par l'ocriplasmine n'est pas recommandé en ce moment.

### Membres du CCEM :

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

### Réunion du 20 novembre 2013

### Membres absents :

Un membre est absent.

### Conflits d'intérêts :

Aucun

### À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

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 ou ses conseils. 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 a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent 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.