



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

ÉMULSION OPHTALMIQUE DE CYCLOSPORINE À 0,05 % (Restasis – Allergan Inc.)

Indication : sécheresse oculaire modérée à modérément grave

Recommandation

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire l'émulsion ophtalmique de cyclosporine aux listes de médicaments.

Motifs de la recommandation

1. Aucun essai clinique comparatif et randomisé (ECR) à double insu n'a été mené pour comparer l'émulsion ophtalmique de cyclosporine à des comparateurs convenables spécifiquement chez des patients présentant une sécheresse oculaire modérée à modérément grave (degré de gravité 2 à 3 selon les lignes directrices du Dry Eye Workshop [DEWS]).
2. Les résultats présentés dans la méta-analyse de sous-groupes menée a posteriori par le fabricant ont été jugés d'importance clinique incertaine.

Contexte

L'indication de l'émulsion ophtalmique de cyclosporine approuvée par Santé Canada est le traitement de la sécheresse oculaire par déficience aqueuse (insuffisance lacrymale) modérée à modérément grave (degré de gravité 2 à 3 selon les lignes directrices du DEWS), caractérisée par les symptômes suivants d'intensité modérée à modérément forte : coloration cornéenne, diminution de la production de larmes et symptômes visuels fluctuants, comme une vision trouble.

L'émulsion ophtalmique de cyclosporine est une solution topique qui a des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires. Elle est présentée en émulsion stérile à 0,05 % sans agent de conservation dans des flacons à usage unique de 0,4 mL. La dose approuvée par Santé Canada est d'une goutte dans chaque œil, environ toutes les 12 heures.

Synthèse des constatations du CCCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique des ECR sur l'émulsion ophtalmique de cyclosporine, une critique de l'évaluation pharmaco-économique du fabricant et des observations d'un groupe de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients.

Essais cliniques

Le PCEM n'a repéré aucun ECR, publié ou non, qui répondait aux critères d'inclusion des patients précisés dans le protocole des examens méthodiques, soit patients présentant une sécheresse oculaire modérée à modérément grave (degré de gravité 2 à 3 selon les lignes directrices du DEWS). Le PCEM a plutôt examiné et reproduit certaines méta-analyses de sous-groupes menées a posteriori par le fabricant, lesquelles portaient sur jusqu'à cinq ECR. La principale méta-analyse de sous-groupes, sur laquelle Santé Canada s'est appuyé pour homologuer l'émulsion ophtalmique de cyclosporine, portait sur trois ECR.

Le point de mire de l'examen du PCEM était la principale méta-analyse de sous-groupes et les données des trois ECR sur lesquels elle portait. D'autres méta-analyses portant sur deux autres ECR ont été menées par le fabricant comme analyses de sensibilité.

Les trois ECR sur lesquels portaient la principale méta-analyse de sous-groupes (études 192371-002, -003 et -501; N total = 1316) étaient des essais de plan semblable dont les sujets avaient été randomisés pour être traités deux fois par jour pendant six mois par la cyclosporine à 0,05 %, la cyclosporine à 0,1 % ou l'excipient; tous les essais permettaient l'administration concomitante de larmes artificielles. Aucun des essais ne comprenait de sujets présentant une sécheresse oculaire légère (degré de gravité 1). Des patients présentant une sécheresse oculaire grave (degré de gravité 4) avaient participé aux essais originaux, mais ces patients ont été exclus de la méta-analyse de sous-groupes subséquente.

La principale méta-analyse de sous-groupes n'a porté que sur des patients présentant une sécheresse oculaire de degré de gravité 2 à 3 et qui avaient reçu la cyclosporine à 0,05 % ou l'excipient (N = 316). L'innocuité a été évaluée chez tous les patients randomisés des trois essais cliniques qui avaient reçu au moins une dose de cyclosporine à 0,05 % ou de l'excipient (N = 878).

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : vision trouble, coloration cornéenne, score du test de Schirmer et une mesure des symptômes et de la fonction (score du questionnaire OSDI [Ocular Surface Disease Index]). Aucun des essais ne présentait de données sur la qualité de vie.

Les deux principaux critères d'évaluation pour la principale méta-analyse de sous-groupes étaient les suivants :

- proportion des patients chez qui il n'y avait plus de coloration de la surface totale de l'œil (score de coloration de la surface totale de 0 après six mois)
- proportion des patients qui n'avaient plus la vision trouble (score de 0 après six mois).

La coloration donne une estimation de l'altération de la surface de l'œil. Le score de coloration de la surface totale va de 0 à 15, l'altération étant d'autant plus marquée que le score est élevé. La vision trouble a été classée sur une échelle de 0 à 4, la vision étant d'autant plus trouble que le score était élevé. Le test de Schirmer permet d'évaluer la sécrétion de larmes. Il consiste à placer un petit morceau de papier filtre derrière la paupière inférieure pendant cinq minutes puis de mesurer, en millimètres, la partie mouillée du papier. On parle de réponse au traitement selon le test de Schirmer quand il y avait après cinq minutes une augmentation par rapport au départ d'au moins 10 mm de la partie mouillée. Le questionnaire OSDI comporte trois domaines (symptômes oculaires, fonction liée à la vision et facteurs déclenchants environnementaux) et son score va de 0 à 100 ou de 0 à 1, l'invalidité étant d'autant plus grande que le score est élevé. La différence minimale cliniquement importante pour ce qui est du score du questionnaire OSDI dépend de la gravité de la sécheresse oculaire : elle serait de 4,5 à 7,3 quand la sécheresse oculaire est légère ou modérée et de 7,3 à 13,4 quand elle est grave (sur une échelle de 0 à 100).

Sauf pour ce qui est du score du questionnaire OSDI, le PCEM n'a pas repéré de renseignements publiés sur les différences minimales cliniquement importantes pour aucun des critères d'évaluation ci-dessus. Il n'y a pas non plus de données probantes sur la validité ou la fiabilité de l'échelle d'évaluation de la vision trouble.

Résultats

Efficacité potentielle ou réelle

Les résultats correspondent aux données réunies de la principale méta-analyse, qui avait porté sur trois ECR menés auprès de patients chez qui le degré de gravité de la sécheresse oculaire était de 2 à 3.

- Il y avait une différence statistiquement significative en faveur de la cyclosporine par rapport à l'excipient pour ce qui est de la proportion des patients chez qui le score de coloration de la surface totale était de 0 (12,0 % par rapport à 3,1 %) après six mois, mais pas après les visites des premier, troisième et quatrième mois. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la cyclosporine et l'excipient pour ce qui est du changement par rapport au départ du score de coloration de la surface totale après six mois (différence moyenne : -0,40; intervalle de confiance [IC] de 95 % : -0,95 à 0,15).
- Il y avait une différence statistiquement significative en faveur de la cyclosporine par rapport à l'excipient pour ce qui est de la proportion des patients chez qui il y avait une augmentation d'au moins 10 mm du résultat du test de Schirmer (17,1 % par rapport à 6,2 %) après six mois. Il y avait aussi une différence statistiquement significative en faveur de la cyclosporine par rapport au placebo pour ce qui est du changement par rapport au départ du résultat du test de Schirmer (différence moyenne : 2,67; IC de 95 % : 1,08 à 4,26). Comme il ne semblait pas y avoir de cohérence entre les trois essais pour ce qui est des deux résultats ci-dessus du test de Schirmer, le Comité a remis en question l'importance clinique des différences observées.
- Il y avait une différence statistiquement significative en faveur de la cyclosporine par rapport à l'excipient pour ce qui est de la proportion des patients dont le score de l'échelle d'évaluation de la vision trouble était de 0 (49,6 % par rapport à 37,7 %) après six mois, mais pas après les visites des premier, troisième et quatrième mois. Il ne semblait pas y avoir de cohérence entre les trois essais pour ce qui est des résultats.

- Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la cyclosporine et l'excipient pour ce qui est des changements par rapport au départ du score du questionnaire OSDI (score de 0 à 1) (différence moyenne : 0,01; IC de 95 % : -0,03 à 0,05).
- Aucun des trois ECR ne faisait mention de la qualité de vie.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

Les données ci-dessous sur les effets nuisibles sont pour tous les patients randomisés (c.-à-d. pas uniquement ceux chez qui le degré de gravité était de 2 à 3) qui avaient reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

- La sensation de brûlure dans les yeux était l'effet indésirable le plus souvent signalé, étant survenue plus souvent chez les sujets traités par la cyclosporine à 0,05 % (écart : 15,2 à 17,5 %) que chez ceux recevant l'excipient (écart : 5,8 % à 8,8 %).
- Il y a eu davantage d'effets indésirables graves dans les groupes recevant l'excipient que dans ceux traités par la cyclosporine à 0,05 % au cours de deux des trois essais. La fréquence des effets indésirables graves a été de 5,6 % à 5,9 % dans les groupes traités par la cyclosporine à 0,05 %, par rapport à 1,9 % à 8,1 % dans les groupes recevant l'excipient.
- Davantage des patients traités par la cyclosporine à 0,05 % que de ceux traités par l'excipient se sont retirés des essais en raison des effets indésirables au cours de deux des trois essais. La fréquence des retraits en raison des effets indésirables a été de 6,3 % à 7,7 % dans les groupes traités par la cyclosporine à 0,05 %, par rapport à 4,4 % à 11,3 % dans les groupes recevant l'excipient.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité comparant l'émulsion de cyclosporine à des larmes artificielles sans agent de conservation très semblables à l'émulsion à base d'huile utilisée comme comparateur au cours des essais cliniques. Les modèles d'états de santé ont été définis au moyen de la classification de la gravité selon les lignes directrices du DEWS. Les intrants cliniques étaient fondés sur les résultats réunis des analyses de sous-groupes menées a posteriori auprès des patients inscrits aux trois essais cliniques de phase III (-002, -003 et -501) chez qui le degré de gravité de la sécheresse oculaire était de 2 à 3 selon les lignes directrices du DEWS. Les données sur la qualité de vie et sur l'utilisation des ressources ont été tirées de la littérature. Selon le fabricant, l'émulsion de cyclosporine est associée à un coût différentiel par année de vie pondérée par la qualité (QALY) de 80 571 \$ quand elle est comparée à son excipient.

Il y avait certaines lacunes dans la demande du fabricant. Elle donnait le coût des larmes artificielles, mais celles-ci ne sont pas couvertes par la majorité des régimes d'assurance-médicaments; le coût différentiel par QALY passe à 159 924 \$ quand on retire ce coût. Le fabricant a par ailleurs supposé qu'une réduction de la gravité selon les lignes directrices du DEWS entraînerait une amélioration de la qualité de vie, mais les essais cliniques ne mentionnent pas la qualité de vie. Les résultats de l'analyse économique variaient selon les valeurs d'utilité choisies, de sorte que le coût différentiel par QALY passait à plus de 135 000 \$ quand on utilisait d'autres estimations provenant de la même source.

Le coût quotidien de l'émulsion ophtalmique de cyclosporine topique (6,33 \$) est nettement plus élevé que le coût quotidien d'autres traitements de la sécheresse oculaire, soit les larmes

artificielles (0,18 \$ à 0,39 \$), les corticostéroïdes topiques (0,28 \$ à 1,24 \$) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques (0,51 \$ à 2,51 \$).

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations de deux groupes de patients qui ont répondu à son invitation.

- Les patients ont fait remarquer que la sécheresse oculaire causait une gêne considérable. Ils ont fait mention de symptômes désagréables comme sensation de sable dans les yeux, sensibilité, brûlures, douleur et sensibilité au soleil et au vent.
- Les patients ont donné des exemples des effets de la sécheresse oculaire sur leur qualité de vie : réduction de la capacité de lire, de regarder la télévision, de conduire et de participer à des activités de plein air.
- Les patients ont jugé que la suspension ophtalmique de cyclosporine, qui doit être utilisée deux fois par jour, était plus commode que les larmes artificielles, qui exigent souvent plusieurs instillations par jour. Ils s'inquiètent en outre des conséquences défavorables des corticostéroïdes à usage ophtalmique.

Autres sujets de discussion

- Le Comité a discuté d'un certain nombre des problèmes méthodologiques de la principale méta-analyse de sous-groupes menée a posteriori (p. ex. biais de sélection fondé sur l'utilisation d'un système de classification après les études, perte de l'avantage de la randomisation et réponse hétérogène) réduisant la fiabilité des résultats obtenus.
- Le Comité a fait remarquer que la généralisabilité et l'application des résultats des études à la pratique clinique étaient incertaines.

Membres du CCCEM

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Anne Holbrook (vice-présidente), D^r Michael Allan, D^r Ken Bassett, D^r Bruce Carleton, D^r Doug Coyle, M. John Deven, D^r Alan Forster, D^{re} Laurie Mallery, M. Brad Neubauer, D^{re} Lindsay Nicolle, D^{re} Yvonne Shevchuk et D^r James Silvius

Réunion du 15 juin 2011

Absences

Deux membres du CCCEM étaient absents.

Conflit d'intérêts

Un membre du CCCEM n'a pas assisté à la réunion en raison d'un conflit d'intérêts.

À propos du présent document

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu des listes de médicaments à l'intention des régimes publics d'assurance-médicaments. Les recommandations formulées sont affichées sur le site Web de l'ACMTS en deux versions, soit une en langage technique et une en langage courant.

Les examens cliniques et pharmaco-économiques du PCEM sont fondés sur les renseignements, publiés ou non, qui sont disponibles au moment où le CCCEM formule une recommandation. Les examens du PCEM et les délibérations du CCCEM tiennent compte des observations présentées par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant a examiné le présent document et n'a pas demandé que des renseignements confidentiels en soient retirés conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation finale du CCCEM ne remplace pas les soins donnés au patient par un médecin et n'a pas pour objet de remplacer l'avis d'un professionnel de la santé.

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, conclusions et points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial, ni celle du fabricant.

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