

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

SOLUTION OPHTALMIQUE DE CYSTÉAMINE (CYSTADROPS — Recordati Rare Diseases Canada)

Indication : le traitement des dépôts cornéens de cristaux de cystine chez l'enfant de deux ans ou plus et l'adulte atteints de cystinose.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la solution ophtalmique de chlorhydrate de cystéamine à 0,55 % dans le traitement des dépôts cornéens de cristaux de cystine chez l'enfant de deux ans ou plus et l'adulte atteints de cystinose sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions de remboursement

Critère d'instauration du traitement

1. Un diagnostic de cystinose et des signes de dépôts cornéens de cystine.

Condition de prescription

1. Le médicament est prescrit par un ophtalmologiste expérimenté dans le traitement des manifestations oculaires de la cystinose.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : Finale

Date de publication : Juin 2019

Longueur du rapport : 8 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.

SOLUTION OPHTALMIQUE DE CYSTÉAMINE (CYSTADROPS — Recordati Rare Diseases Canada)

Indication : le traitement des dépôts cornéens de cristaux de cystine (DCCC) chez l'adulte et l'enfant de deux ans ou plus atteints de cystinose.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la solution ophtalmique de chlorhydrate de cystéamine (CC) à 0,55 % dans le traitement des dépôts cornéens de cristaux de cystine (DCCC) chez l'enfant de deux ans ou plus et l'adulte atteints de cystinose sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions de remboursement

Critère d'instauration du traitement

1. Un diagnostic de cystinose et des signes de DCCC.

Condition de prescription

1. Le médicament est prescrit par un ophtalmologiste expérimenté dans le traitement des manifestations oculaires de la cystinose.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Dans un essai clinique comparatif randomisé (ECR) de phase III en mode ouvert (étude Cysteamine Hydrochloride for nephropathic Cystinosis [CHOC], N = 32), la solution ophtalmique de CC à 0,55 % produit une réduction des DCCC statistiquement supérieure à celle attribuable au collyre de CC à 0,10 %, comme l'illustre la variation du score total de microscopie confocale *in vivo* (IVCM pour *in vivo confocal microscopy*). Le bénéfice comparatif de la solution de CC à 0,55 % par rapport à la solution de CC à 0,10 % est appuyé par une plus grande amélioration du score de densité des dépôts cornéens de cystine, de l'épaisseur de la couche de cristaux à la tomographie par cohérence optique et de la photophobie évaluée par le patient et l'investigateur dans le groupe traité par la solution ophtalmique de CC à 0,55 %.
2. Dans son analyse du modèle économique soumis par le fabricant, l'ACMTS constate que la solution ophtalmique de CC à 0,55 % est associée à un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de 736 828 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO). Toutefois, cette estimation est passablement incertaine en raison des limites de la structure du modèle présenté, de l'information sur l'efficacité comparative et du grand nombre d'hypothèses qui fondent la modélisation. D'après la propre analyse de l'ACMTS, pour que le RCUD diminue en deçà de la barre des 100 000 \$ ou des 50 000 \$ l'AVAQ, le prix devra baisser respectivement de 80 % et de 87 % au bas mot.
3. La cystinose est une maladie héréditaire rare dont la prévalence est d'environ 1 cas sur 100 000 à 1 cas sur 200 000 naissances; les complications oculaires sont très fréquentes. Comme il n'y a pas de traitement standard commercialisé dans le traitement des complications oculaires de la cystinose au Canada (seule la préparation magistrale de cystéamine en gouttes ophtalmiques est offerte dans certaines pharmacies spécialisées), le collyre de CC à 0,55 % en solution vient combler un besoin de traitement dans cette indication.

Points de discussion

- La cystéamine orale, indiquée dans le traitement de la cystinose néphropathique, n'est pas distribuée dans la cornée avasculaire. À l'heure actuelle, les manifestations oculaires de la cystinose sont traitées à l'aide de la préparation magistrale de cystéamine en solution ophtalmique offerte dans des pharmacies spécialisées. Cependant, le clinicien expert déplore le manque de normalisation de la méthode et de la composition de la préparation magistrale des gouttes ophtalmiques. La préparation

magistrale a une courte demi-vie, doit être conservée au réfrigérateur et être administrée fréquemment (toutes les heures ou toutes les deux heures), ce qui en fait un traitement contraignant auquel il peut être difficile d'être fidèle. Sur ces plans, Cystadrops est plus commode, sa fréquence d'administration étant de quatre fois par jour au maximum, et la réfrigération n'étant pas nécessaire une fois que le flacon est ouvert. Mais, il n'y a pas de données probantes issues d'essais cliniques démontrant que l'intervalle d'administration plus long favorise l'observance thérapeutique.

- Santé Canada ayant délivré un avis de conformité à Cystadrops, la préparation magistrale de cystéamine en gouttes ophtalmiques cessera probablement d'être offerte.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage de Cystadrops (solution ophtalmique de cystéamine) dans le traitement des DCCC chez l'enfant de deux ans ou plus et l'adulte atteints de cystinose. Le médicament est offert en solution ophtalmique topique visqueuse contenant 0,55 % de CC (3,8 mg/ml de cystéamine). La posologie recommandée par Santé Canada est d'une goutte dans chaque œil quatre fois par jour durant la période d'éveil. La dose peut diminuer progressivement jusqu'à la dose quotidienne totale minimale d'une goutte dans chaque œil selon les résultats des examens ophtalmologiques (DCCC, photophobie).

Résumé des données probantes prises 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 Cystadrops et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte les commentaires de trois cliniciens experts dans le traitement de la cystinose.

Résumé des observations de patients

L'ACMTS n'a pas reçu de commentaires de groupes de défense de patients dans le cadre du présent examen. L'Agence a examiné à nouveau les commentaires transmis par l'organisme Canadian Organization for Rare Disorders (CORD) à l'occasion de l'évaluation de Procysbi indiqué dans le traitement systémique de la cystinose néphropathique. L'information provient de témoignages, d'entrevues individuelles semi-dirigées et d'un sondage. Voici des points pertinents de cet exposé :

- La cystinose entraîne des symptômes gastro-intestinaux (vomissement, diarrhée, douleur abdominale), une amyotrophie, des troubles de déglutition et le réflexe nauséux, une mauvaise haleine, une mauvaise odeur, des dépôts de cystine dans la cornée causant une atteinte cornéenne et une photosensibilité, une polydipsie et une polyurie, un déclin cognitif, le rachitisme et le ramollissement des os. La maladie peut également provoquer une insuffisance rénale, une défaillance multiviscérale et le diabète.
- La maladie a d'énormes répercussions sur les patients et les aidants, notamment le sommeil entrecoupé pour administrer la cystéamine à libération immédiate, les multiples consultations de professionnels de la santé, le stress engendré par le fardeau financier que représentent le coût du traitement et des soins de soutien, et l'isolement social.
- L'accumulation de cristaux dans la cornée ou la photosensibilité sont les symptômes les plus fréquemment mentionnés dans le sondage.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur un ECR ouvert à groupes parallèles comparant Cystadrops (CC à 0,55 %) et une solution ophtalmique de CC à 0,10 % dans le traitement de DCCC chez des patients atteints de cystinose. L'étude CHOC (N = 32), qui s'est déroulée dans deux établissements en France en 2013, répartit les patients de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes du CC à 0,55 % et du CC à 0,10 %. Le traitement dure 90 jours et les patients sont évalués les jours 30 et 90. Dans les deux groupes, les patients s'administrent le médicament à raison d'une goutte dans chaque œil quatre fois par jour, à 8 h, 12 h, 16 h et 20 h environ. Le traitement assigné est connu des patients et des investigateurs.

Les patients sont âgés de plus de deux ans, sont atteints de cystinose néphropathique sur la foi d'un diagnostic établi et ont des DCCC visibles à l'examen avec une lampe à fente. Un patient du groupe du CC à 0,10 % a été perdu de vue au suivi et exclu de l'analyse. Onze patients de chaque groupe ont subi l'examen IVCM au début de l'étude et pouvaient ainsi se prêter à l'évaluation de l'efficacité en fonction du principal critère d'évaluation, soit la variation du score total IVCM.

Cette étude comporte plusieurs limites. Cystadrops est indiqué dans le traitement des DCCC et l'on s'attend à ce qu'il atténue les symptômes oculaires attribuables à la cystinose en diminuant ces dépôts. Il y a très peu de données probantes quant au lien entre la mesure des dépôts cornéens de cristaux de cystine, notamment le score total IVCM, et des résultats importants pour les patients. Aucune donnée probante n'a été relevée quant à la validité de l'échelle d'évaluation de la photophobie par le patient ou par l'investigateur et sa pertinence ou utilité pour ce qui est de l'état fonctionnel du patient ou de sa qualité de vie. Aucune différence minimale d'importance clinique n'a été repérée pour ce qui est des critères d'évaluation de l'efficacité. L'absence d'insu dans l'assignation du traitement se traduit par un risque de biais des résultats sur l'efficacité, particulièrement pour ce qui est de la photophobie, en raison de la nature subjective des échelles utilisées. Enfin, le comparateur est le CC à une autre concentration (0,10 %) et à un schéma posologique (0,10 % instillé quatre fois par jour) moins efficace que le régime thérapeutique d'usage courant au Canada comme le font remarquer les cliniciens experts consultés (préparation magistrale de CC à 0,55 % à raison d'une goutte dans chaque œil toutes les heures ou toutes les deux heures durant la période d'éveil). L'étude CHOC n'offre pas de données sur l'efficacité de Cystadrops par comparaison avec celle de la solution ophtalmique de CC préparée en pharmacie ou avec le TSO sans traitement topique par le CC.

Comme le traitement des dépôts cornéens de cristaux de cystine dans la cystinose durera toute la vie, une période de 90 jours n'offre pas suffisamment de données probantes pour déterminer l'efficacité et l'innocuité à long terme des gouttes ophtalmiques de CC à 0,55 %.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- Le score IVCM total : l'IVCM est une technique microscopique qui permet de visualiser directement les cristaux de cystine dans la cornée. Les investigateurs captent et sélectionnent de 5 à 10 images de 7 couches de la cornée centrale dans un champ de vision faisant 0,4 mm sur 0,4 mm. Un examinateur qui ne connaît pas l'affectation des patients évalue les images et les note selon une échelle ordinaire allant de 0 à 4, où 0 correspond à l'absence de cristaux, 1 à moins de 25 % de dépôts, 2 à 25 % à 50 % de dépôts, 3 à 50 % à 75 % de dépôts et 4 à 75 % à 100 % de dépôts. Le score total représente la somme des scores de chaque couche; il va de 0 à 28, et plus le score est haut, plus la densité ou la présence de dépôts est grande.
- Le score *cystinosis corneal crystal score* (CCCS) : il s'agit d'une méthode d'évaluation de la densité des dépôts cornéens de cystine par l'examen à l'aide d'une lampe à fente. La notation s'effectue à l'aide d'une échelle allant de 0 à 3 par tranches de 0,25 par comparaison avec une collection de photographies de référence. Plus le score est haut, plus la densité est grande.
- L'épaisseur des dépôts cornéens de cystine mesurée par tomographie par cohérence optique (TCO) : l'épaisseur de la couche de cristaux cornéens est mesurée sur des images de TCO de la cornée centrale.
- La photophobie évaluée par le patient : le patient note la photophobie à l'aide d'une échelle ordinaire allant de 0 (pas de photophobie ni de gêne [aucune]) à 5 (sensibilité extrême à la lumière de sorte que le patient reste chez lui, car il ne peut supporter la lumière naturelle même avec des lunettes de soleil [extrême]); plus le score est haut, plus la photophobie est marquée.
- La photophobie évaluée par l'investigateur : l'investigateur note la photophobie à l'aide d'une échelle ordinaire allant de 0 (pas de photophobie) à 5 (incapable d'ouvrir les yeux à l'intérieur [extrême]); plus le score est haut, plus la photophobie est prononcée.

- Les réactions indésirables locales au médicament à l'instillation : l'occurrence de symptômes locaux (rougeur, vision trouble, démangeaison, sensation de brûlure ou sensation cuisante) est consignée à chaque instillation du médicament à l'étude, ainsi que l'heure de l'instillation, la durée (moins d'une heure, plus d'une heure) et la gravité du symptôme sur une échelle ordinale allant de 1 (légère) à 4 (insupportable).

Le principal critère d'évaluation de l'étude CHOC est la variation de la densité des dépôts cornéens de cystine d'après le score IVCM total dans la période allant du début de l'étude au jour 90. Le score IVCM total est évalué dans 22 yeux du groupe du CC à 0,55 % et dans 20 yeux du groupe du CC à 0,10 %. L'étude ne dit rien des paramètres de la qualité de vie liée à la santé.

Efficacité

- Selon le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude CHOC, soit la variation du score IVCM total en 90 jours, la réduction (amélioration) du score est statistiquement plus grande avec le CC à 0,55 % qu'avec le CC à 0,10 % (différence moyenne de variation de $-3,84$; intervalle de confiance [IC] à 95 % de $-5,58$ à $-2,11$). Rien n'a été relevé quant à la différence minimale d'importance clinique pour ce qui est du score IVCM total et l'importance clinique de ce résultat est inconnue.
- Le score CCCS moyen diminue (amélioration) en 90 jours dans le groupe du CC à 0,55 %, mais pas dans le groupe du CC à 0,10 % (variation moyenne de $-0,592$; écart type [ÉT] de 0,523 comparativement à une variation moyenne de 0,105 [ÉT de 0,240]).
- L'épaisseur moyenne des cristaux cornéens de cystine mesurée à la TCO diminue en 90 jours dans le groupe du CC à 0,55 %, mais pas dans le groupe du CC à 0,10 % (variation moyenne de $-46,3$ μm [ÉT de 55,3 μm] versus 10,6 μm [ÉT de 43,6 μm]).
- La photophobie moyenne évaluée par l'investigateur diminue (amélioration) dans le groupe du CC à 0,55 % (variation moyenne de $-0,633$ [ÉT de 0,765]), mais pas dans le groupe du CC à 0,10 % (variation moyenne de 0,065 [ÉT de 0,442]).
- La photophobie moyenne évaluée par le patient diminue (amélioration) dans le groupe du CC à 0,55 % (variation moyenne de $-0,267$ [ÉT de 0,583]) et augmente dans le groupe du CC à 0,10 % (variation moyenne de 0,226 [ÉT de 0,717]).

L'interprétation statistique des résultats sur l'efficacité, outre les résultats selon le principal critère d'évaluation, est limitée par l'absence de prise en compte de la multiplicité des tests et la possibilité d'amplification du risque d'erreur de type 1. Il n'y a pas d'analyse statistique de paramètres ayant trait à la vue ou aux complications des DCCC.

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'étude CHOC, les événements indésirables (EI) classés dans la catégorie des troubles oculaires sont plus fréquents avec le CC à 0,10 % (68,8 % des patients) qu'avec le CC à 0,55 % (33,3 % des patients). Un EI oculaire grave survient, un rejet de greffe cornéenne, chez un patient recevant le CC à 0,10 % qui a été greffé peu de temps auparavant. L'on compte un abandon de traitement pour cause d'EI dans le groupe du CC à 0,55 %; le motif est une conjonctivite allergique.

Des réactions indésirables locales à l'instillation du médicament (sensation cuisante, rougeur, sensation de brûlure, vision trouble et démangeaison) disparaissant en moins d'une heure sont rapportées chez tous les patients du groupe du CC à 0,55 % et chez 68,8 % des patients du groupe du CC à 0,10 %. Pour chaque degré de gravité et chaque type de réactions, les patients touchés sont plus nombreux dans le groupe du CC à 0,55 % que dans le groupe du CC à 0,10 %. Pour ce qui est des réactions indésirables locales persistant plus d'une heure, 33,3 % des patients du groupe du CC à 0,55 % et 50,0 % des patients du groupe du CC à 0,10 % en subissent au moins une.

Un essai clinique à long terme comportant un seul groupe, l'étude OCT-1, examine le CC à 0,55 % administré à huit patients. La revue systématique n'inclut pas cet essai clinique, car il n'a pas de groupe comparateur. Les résultats de cette étude donnent à penser qu'au fil de 24 mois de traitement, les réactions indésirables locales au médicament diminuent de fréquence ou sont perçues par les patients comme étant moins marquées.

Cout et rapport cout/efficacité

Le CC à 0,55 % est offert en flacons de 5 ml contenant 3,8 mg/ml de cystéamine. Sept jours après la première utilisation, le flacon est à remplacer. Au prix de 1 986 \$ le flacon, le cout annuel du traitement par patient revient à 103 272 \$.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité comparant le CC à 0,55 % (quatre gouttes dans chaque œil tous les jours) au TSO qui désigne le traitement symptomatique et les soins de soutien prodigués en cas d'évènement ophtalmique (p. ex., consultations en ophtalmologie et cout des interventions) chez des patients de deux ans ou plus atteints de DCCC attribuables à la cystinose. Le modèle adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière (25 ans en moyenne). Le fabricant a présenté un modèle Markov à l'échelle d'une cohorte, comprenant deux états de santé : « vivant » et « mort ». Le modèle est axé sur les aspects oculaires de la cystinose sans tenir compte des autres aspects de la maladie. Dans l'état de santé vivant, les patients peuvent subir des évènements ophtalmiques qui sont des indications de l'aggravation de la maladie, comme la photophobie, la déficience visuelle, la kératopathie en bandelette, le blépharospasme, la kératite filamenteuse, et la vascularisation cornéenne. Ils peuvent subir plus d'un de ces évènements durant chaque cycle de trois mois. Les taux de probabilité d'évènements chez les patients recevant le CC à 0,55 % sont dérivés des résultats de l'étude CHOC, alors que chez les patients soumis au TSO, les taux proviennent à la fois de données sur l'histoire naturelle et de l'opinion de cliniciens experts. Tous les patients commencent la modélisation dans l'état de santé vivant et en santé presque parfaite; un cout et une valeur de désutilité sont appliqués à chaque évènement ophtalmique. Les valeurs de désutilité sont établies d'après la documentation publiée ou l'avis d'un clinicien expert, alors que l'utilisation des ressources et les couts sont déterminés après consultation de cliniciens experts et en s'inspirant du barème de prestations du ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario. Dans l'analyse de référence du fabricant, le cout différentiel du CC à 0,55 % par AVAQ gagnée par comparaison au TSO s'élève à 162 755 \$.

Voici les principales limites de l'analyse économique du fabricant de l'avis de l'ACMTS :

- Le modèle englobe deux états de santé (vivant et mort), qui ne rendent pas compte des changements d'importance clinique que peut subir le patient atteint de cystinose. Ne prendre en considération que la vie et la mort peut être approprié si le traitement a un effet avéré sur la mortalité, ce qui n'est pas le cas du CC à 0,55 %. Le modèle tient compte seulement des aspects oculaires de la cystinose et fait abstraction de l'incidence d'autres aspects de la maladie sur la qualité de vie.
- La préparation magistrale de gouttes ophtalmiques de cystéamine est probablement en usage au Canada à l'heure actuelle, mais comme Santé Canada préconise de cesser l'utilisation d'une préparation magistrale lorsque le produit est commercialisé, à l'instar de Cystadrops, cette préparation magistrale ne constitue pas un comparateur pertinent.
- Les essais cliniques du fabricant ne comparent pas le CC à 0,55 % au TSO et aucune comparaison indirecte n'est présentée. Donc, le bénéfice comparatif du CC à 0,55 % par rapport au TSO demeure incertain.
- Dans son examen clinique, l'ACMTS a relevé des limites dans les études cliniques (pas d'insu, validité des instruments de mesure des résultats, groupes témoins, absence de données à long terme) qui teignent d'incertitude l'efficacité du CC à 0,55 %.
- Les valeurs d'utilité et de désutilité du modèle sont fondées sur des hypothèses et considérées comme étant incertaines. La valeur d'utilité de référence et les valeurs de désutilité de la photophobie semblent surestimer le bénéfice du CC à 0,55 %.
- Plusieurs hypothèses quant aux intrants cliniques, notamment celles ayant trait à l'observance thérapeutique, à l'âge à l'instauration du traitement et à la probabilité et à la durée de la kératopathie en bandelette, ne correspondent pas à la pratique clinique, selon la rétroaction de cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Ces hypothèses accroissent l'incertitude des résultats de l'évaluation économique.

L'ACMTS a effectué ses propres analyses en tenant compte d'une valeur d'utilité de référence jugée plus représentative de la population canadienne, d'autres valeurs de désutilité de la photophobie et de la cécité, de l'âge au début de la modélisation établi en fonction des données issues des essais cliniques (17 ans), d'un taux d'observance plus bas, de l'élimination de l'incidence de la kératopathie en bandelette et de coûts actualisés de la perte de la vision qui sont conformes à la perspective adoptée. Ces modifications débouchent sur un coût différentiel de 1,7 million de dollars et 2,34 AVAQ différentielles pour les gouttes de CC à 0,55 %, ce qui se traduit par un RCUD de 736 828 \$ l'AVAQ gagnée pour le CC à 0,55 % par rapport au TSO dans l'analyse de référence de l'ACMTS. Pour que le RCUD diminue en deçà de 100 000 \$ ou de 50 000 \$ l'AVAQ, le prix devra diminuer respectivement de 80 % et de 87 % au bas mot. Ces résultats sont éminemment incertains en raison des limites liées à la structure du modèle et à l'efficacité comparative du médicament qui n'ont pu être palliées.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 15 mai 2019

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun