



ACMTS

Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Janvier 2014

Médicament	ocriplasmine (Jetrea) (125 µg par injection intravitréenne)
Indication	Traitement de la traction vitréomaculaire symptomatique
Demande d'inscription	Conformément à l'indication, une seule dose (les autres injections dans le même œil ne seront pas couvertes) et la confirmation du diagnostic par la tomographie à cohérence optique
Fabricant(s)	Alcon Canada Inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

La traction vitréomaculaire (TVM) symptomatique est une affection maculaire rare caractérisée par la persistance d'une attache entre le vitré et la macula (adhérence vitréomaculaire [AVM]), autrement dit, par un détachement incomplet du vitré postérieur¹, ce qui peut entraîner une perte irréversible de la vision, voire la cécité, en l'absence de traitement². L'ocriplasmine est une forme recombinante tronquée de la plasmine humaine obtenue à partir de microplasminogène produit dans un système d'expression *Pichia pastoris* à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant³. La posologie recommandée est de 125 µg administrés en une seule injection intravitréenne comme dose unique. Il n'est pas recommandé d'administrer le médicament à nouveau dans le même œil. La solution injectable doit être diluée en ajoutant 0,2 ml de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %). S'il y a lieu de traiter l'autre œil, il convient d'attendre sept jours après l'injection initiale afin de surveiller l'état de l'œil traité et de détecter une possible baisse de vision³.

Indication à l'étude
Le traitement de la traction vitréomaculaire symptomatique.
Mention d'inscription demandée par le promoteur
Conformément à l'indication, une seule dose (les autres injections dans le même œil ne seront pas couvertes) et la confirmation du diagnostic par la tomographie à cohérence optique.

Le présent rapport rend compte de l'examen méthodique des effets bénéfiques et des effets néfastes de l'ocriplasmine dans le traitement de la TVM symptomatique.

Résultats et interprétation

Études retenues

Trois essais cliniques multicentriques, randomisés, en groupes parallèles, à double insu et comparatifs avec placebo ou faux traitement ont satisfait les critères d'inclusion de l'examen méthodique. Les études TG-MV-006⁴ (N = 326) et TG-MV-007⁵ (N = 326), de devis identique, sont des essais cliniques de phase III qui évaluent l'innocuité et l'efficacité d'une seule dose de 125 µg d'ocriplasmine par rapport au placebo dans le traitement de la TVM symptomatique. L'étude TG-MV-004⁶ (N = 60) est un essai clinique de phase II qui évalue l'innocuité et l'efficacité préliminaire de l'ocriplasmine en une seule dose de 75 µg, de 125 µg ou de 175 µg et en quelques doses 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'étude 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 III, 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. Dans ces 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 d'un examen de tomographie par cohérence optique interprété au seul et même centre dans l'anonymat pour tous les patients.

Effacité

Dans les deux études, l'ocriplasmine se révèle supérieure au placebo, dans une mesure statistiquement significative, sur le plan de la résolution de l'AVM au jour 28, à 3 mois et à 6 mois. La différence entre l'ocriplasmine et le placebo quant à la résolution de l'AVM au jour 28 est plus grande dans l'étude TG-MV-007 (19,1 %) que dans l'étude TG-MV-006 (14,8 %). Les résultats à 3 mois et à 6 mois sont du même ordre. Dans les groupes de l'ocriplasmine des deux études, la proportion de patients chez qui l'AVM a disparu aux moments d'évaluation de suivi est semblable. La proportion de patients jouissant d'une résolution de l'AVM au jour 28, à 3 mois et à 6 mois dans le groupe du placebo est plus grande dans l'étude TG-MV-006 que dans l'étude TG-MV-007.

Effets néfastes

L'incidence globale d'évènements indésirables est plus grande dans les groupes de l'ocriplasmine que dans les groupes du placebo des deux études; le taux d'évènements indésirables est près de deux fois plus grand avec l'ocriplasmine qu'avec le placebo. Par contre, il n'y a pas de différences remarquables entre l'ocriplasmine et le placebo quant à l'incidence d'évènements indésirables graves, aux abandons pour cause d'évènements indésirables ou aux évènements néfastes notables, et ce, dans les deux études. Les évènements néfastes notables comme la subluxation du cristallin, la cataracte, l'infection oculaire, le décollement rétinien, l'hyalite, l'hémorragie rétinienne et l'hémorragie du vitré ont été relativement rares; cependant de l'hémorragie conjonctivale a été plus fréquente.

Conclusion

Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) a examiné deux essais cliniques multicentriques, randomisés, en groupes parallèles, à double insu et comparatifs avec placebo étudiant l'ocriplasmine à raison d'une seule injection intravitréenne de 125 µg dans le traitement de l'AVM. Dans l'ensemble, le traitement par l'ocriplasmine est supérieur au placebo dans la résolution de l'AVM et le détachement complet du vitré postérieur. Bien que l'ocriplasmine entraîne apparemment plus d'évènements indésirables que le placebo, nombre d'incidents sont transitoires et probablement reliés à l'intervention plutôt qu'au médicament. L'efficacité de l'ocriplasmine dans la fermeture du trou maculaire dans toute son épaisseur, dans l'évitement de la vitrectomie et dans l'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée demeure incertaine. De plus, rien n'indique que l'ocriplasmine prévient la perte de vision ou la cécité due à l'AVM, issues cliniques d'importance pour les groupes de patients.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Contexte

L'ocriplasmine (Jetrea) est à l'étude dans le traitement de la TVM symptomatique, y compris lorsque l'AVM est associée à un trou maculaire. La dose recommandée est de 0,125 mg (0,1 ml de solution diluée) en injection intravitréenne dans l'œil affecté comme dose unique. La dose d'ocriplasmine coute 3 950 \$.

Résumé de l'analyse économique

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'ocriplasmine à l'« attente vigilante » (prise en charge médicale), avec l'option de la vitrectomie (intervention chirurgicale) dans les deux cas, en utilisant les données des deux essais cliniques randomisés et comparatifs de phase III menés auprès de personnes présentant une AVM (TG-VM-006 et TG-VM-007) — *présentation pharmacoéconomique du fabricant*⁷. Le scénario de référence a pour horizon temporel la vie entière du patient (jusqu'à concurrence de 37,5 ans) dans la perspective du système de santé public canadien. L'analyse économique présentée

repose sur un arbre décisionnel de six mois (durée des essais cliniques) accompagné d'une modélisation Markov à long terme.

Au cours du cycle mensuel de l'arbre décisionnel, l'état du patient présentant seulement une traction vitréomaculaire (TVM) (due à l'adhérence vitréomaculaire [AVM]) peut évoluer vers la résolution non chirurgicale de la TVM au jour 28, la vitrectomie selon son acuité visuelle et la résolution non chirurgicale du trou maculaire à six mois, avant que ne commence la modélisation Markov. Le patient présentant un trou maculaire peut jouir d'une fermeture non chirurgicale au jour 28, peut subir une vitrectomie ou jouir d'une fermeture non chirurgicale à six mois. Au terme de l'arbre décisionnel, tous les patients (TVM et trou maculaire) sont répartis dans l'un ou l'autre des états de santé et leur sort est déterminé par la modélisation Markov à long terme : résolution; TVM persistante sans trou maculaire; TVM persistante avec trou maculaire; TVM résolue et trou maculaire (pas de vitrectomie); TVM résolue et trou maculaire (une vitrectomie); TVM résolue et trou maculaire (deux vitrectomies); la mort. Au cours du cycle de Markov, le patient peut passer d'un état de santé à un autre et d'une acuité visuelle à une autre (inchangée, mieux ou pire). Les patients connaissent les issues suivantes : résolution de la TVM, fermeture du trou maculaire, résolution de la TVM et fermeture du trou maculaire, ou l'évolution de la TVM vers le trou maculaire.

Chacun des états de santé est associé à une distribution particulière des catégories d'acuité visuelle. En cas de résolution de la TVM, l'acuité visuelle correspond au déclin d'acuité visuelle à long terme dans la population finlandaise de même âge⁸. Si la TVM persiste (tous les stades de la maladie à l'exception de la résolution), l'acuité visuelle diminue progressivement, mais à un rythme plus rapide que dans la population en général⁹. La modélisation incorpore les effets indésirables, dont la cataracte subséquente à la vitrectomie, la déchirure rétinienne, le décollement rétinien, l'élévation de la pression intraoculaire et l'hémorragie du vitré, à la fréquence observée dans les essais cliniques et selon des données du fabricant.

La majorité des taux de transition de l'arbre décisionnel (six premiers mois) proviennent des essais cliniques, sauf la probabilité de la seconde vitrectomie pour cause de trou maculaire et son taux de réussite, déterminés selon 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, l'opinion d'experts et la littérature. La modélisation suppose que la probabilité de résolution spontanée de l'AVM au-delà des six premiers mois est de 0 %. L'information sur la qualité de vie associée aux catégories d'acuité visuelle s'inspire d'une étude du Royaume-Uni sur la qualité de vie dans la population en général¹⁰. De plus, la modélisation attribue au changement d'acuité visuelle dans l'œil qui voit le moins bien 30 % de la valeur du même changement dans l'œil qui voit le mieux. Les coefficients de désutilité des effets indésirables du traitement ou de l'intervention, de la métamorphopsie, de la vitrectomie et de la cataracte proviennent de la documentation publiée¹¹⁻¹⁴ et d'hypothèses. Le taux de mortalité est le plus élevé dans le groupe de patients dont l'acuité visuelle de l'œil qui voit le mieux est VA6¹⁵. L'information sur les coûts, tirée de sources canadiennes, vient du fabricant^{16,17}.

Résultat de l'analyse du fabricant

Le fabricant en arrive au coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) de 40 124 \$ pour l'ocriplasmine comparativement à l'attente vigilante dans la perspective du payeur public de soins de santé au Canada.

Interprétation et principales lacunes

Généralisabilité et prise en compte de coûts étrangers aux soins de santé.

L'information sur l'utilisation des ressources en cas de déficience visuelle provient d'une étude d'établissement des coûts menée auprès de personnes atteintes de dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge, mais la question de la généralisabilité par rapport à ce groupe de la population n'est pas abordée. De plus, l'état de santé correspondant à la cécité englobe le coût de la perte de productivité et des coûts indirects, des coûts qui ne devraient pas être pris en considération dans l'analyse du scénario de référence selon les lignes directrices de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)¹⁸. En excluant les coûts indirects de la cécité (VA6), le rapport coût-utilité supplémentaire (RCUS) grimpe à 43 657 \$ la QALY.

Maladie bilatérale.

L'analyse du fabricant ne prend pas en considération le coût du traitement de la maladie bilatérale; selon les données des essais cliniques, la maladie bilatérale survient chez 19,9 % des patients. Le clinicien expert consulté par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) est d'avis que, en cas de maladie bilatérale, les deux yeux sont traités habituellement dans la pratique clinique. L'analyse effectuée par le PCEM pour tenir compte du coût du traitement des deux yeux indique que les coûts, liés à l'ocriplasmine et à l'administration du médicament, augmentent de 20 % en cas de maladie bilatérale.

Brièveté des essais cliniques et hypothèse de l'efficacité relative à long terme.

Comme les essais cliniques sont brefs (six mois) et évaluent la résolution de l'AVM plutôt que 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 coûts de la maladie. Si l'effet thérapeutique ne dure pas ou s'estompe, le rapport coût-efficacité augmentera. L'analyse de sensibilité du fabricant où l'horizon temporel est ramené à deux ans aboutit à une diminution de QALY supplémentaire, de 0,069 à 0,024, et à une hausse du coût 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 dans les essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) actuels.

Incertitude quant à l'évolution de l'AVM et à son effet à long terme sur l'acuité visuelle.

L'une des postulats majeurs de l'analyse du fabricant veut que l'effet de résolution de l'AVM de l'ocriplasmine, supérieur à l'effet du comparateur, se traduise au bout du compte par une amélioration de l'acuité visuelle (déterminant principal de l'efficacité dans la modélisation). Le rapport d'examen clinique du PCEM constate que l'ocriplasmine n'amène pas d'amélioration statistiquement significative de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport au comparateur. Cependant, un clinicien expert estime que la MAVC à six mois n'est sans doute pas le critère d'évaluation par excellence en cas d'AVM, car l'acuité visuelle demeure stable un certain temps en général, puis elle se détériore à l'apparition d'un trou maculaire. La piètre qualité des données (provenant de différents groupes de patients pour chacun des états de santé et d'une petite cohorte pour ce qui est de l'AVM) vient limiter la portée de la modélisation dans l'estimation de l'acuité visuelle à long terme en cas d'AVM résolue et en cas d'AVM non résolue.

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 le RCUS de l'ocriplasmine augmente.

Résultat de l'analyse du PCEM

Dans l'analyse du nouveau scénario de référence du PCEM, qui exclut les coûts n'ayant pas trait aux soins de santé et qui tient compte du coût du traitement des deux yeux en cas de maladie bilatérale, le RCUS s'élève à 55 544 \$ la QALY. Des analyses de sensibilité à une variable 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 \$ par QALY au taux de 16,5 %.

Conclusion

Le fabricant estime que l'ocriplasmine utilisée dans le traitement de la TVM est associée au coût d'environ 40 000 \$ par QALY en vertu de l'hypothèse d'un effet bénéfique soutenu durant les 37,5 ans qui suivent l'injection unique. D'autre part, le PCEM, dans l'analyse de son scénario de référence qui exclut les coûts non liés aux soins de santé et tient compte du coût du traitement des deux yeux en cas de maladie bilatérale, en arrive au coût de 55 544 \$ la QALY. Enfin, les analyses de sensibilité étudiant l'incertitude à propos de l'efficacité à long terme selon le scénario de référence du PCEM indiquent que le coût différentiel de la QALY passe de 63 000 \$ à plus de 100 000 \$.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Issue clinique	TG-MV-006		TG-MV-007	
	Ocriplasmine (N = 219)	Placébo (N = 107)	Ocriplasmine (N = 245)	Placébo (N = 81)
Résolution de l'AVM au jour 28				
n (%)	61 (27,9)	14 (13,1)	62 (25,3)	5 (6,2)
Différence (IC à 95 %)	14,8 (6,0 à 23,5)		19,1 (11,6 à 26,7)	
Valeur P	0,003		< 0,001	
Résolution de l'AVM à 3 mois				
n (%)	58 (26,5)	16 (15,0)	62 (25,3)	7 (8,6)
Différence (IC à 95 %)	11,5 (2,6 à 20,5)		16,7 (8,5 à 24,9)	
Valeur P	0,024		< 0,001	
Résolution de l'AVM à 6 mois				
n (%)	60 (27,4)	15 (14,0)	65 (26,5)	10 (12,3)
Différence (IC à 95 %)	13,4 (4,5 à 22,2)		14,2 (5,1 à 23,2)	
Valeur P	0,008		0,009	
Abandons				
N ^{bre} total (%)	19 (8,7)	9 (8,4)	10 (4,1)	7 (8,6)
Évènements indésirables graves				
n (%)	32 (14,5)	13 (12,3)	33 (13,5)	11 (13,6)
Abandons pour cause d'évènements indésirables				
n (%)	2 (0,9)	2 (1,9)	2 (0,8)	0
Incidents notables n (%)				
Subluxation du cristallin	0	0	0	0
Cataractes	6 (2,7)	5 (4,7)	6 (2,4)	3 (3,7)
Infection oculaire	0	1 (0,9)	1 (0,4)	0
Décollement rétinien	3 (1,4)	2 (1,9)	1 (0,4)	1 (1,2)
Hyalite	0	0	1 (0,4)	0
Hémorragie conjonctivale	34 (15,5)	14 (13,2)	34 (13,9)	10 (12,3)
Hémorragie rétinienne	4 (1,8)	2 (1,9)	4 (1,6)	2 (2,5)
Hémorragie du vitré	2 (0,9)	2 (1,9)	2 (0,8)	1 (1,2)

AVM = adhérence vitréomaculaire; IC = intervalle de confiance.