



Recommandation finale du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments – **version en langage clair**

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 Restasis, appelé aussi l'émulsion ophtalmique de cyclosporine, aux listes de médicaments pour la prise en charge de la sécheresse oculaire modérée à modérément grave.

Motifs de la recommandation

1. Aucun étude médicale de bonne qualité n'a été mené pour comparer Restasis à d'autres traitements convenables 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. Il est incertain si les résultats présentés par le fabricant pour un sous-groupe de patients spécialement choisi de plusieurs essais ont montré des améliorations significatives.

Contexte

Restasis est une solution topique qui a des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires. L'indication de Restasis 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. Restasis est utilisé dans le traitement de certains patients dont les yeux ne produisent pas suffisamment de larmes pour maintenir l'humidité et le confort oculaire.

Restasis 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, deux fois par jour, environ toutes les 12 heures.

Recommandation en langage clair

Synthèse des constatations du CCCEM

Pour prendre sa décision, le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen des études médicales sur Restasis et un examen de l'information économique préparée par le fabricant de Restasis. Le Comité a également pris en compte des observations de groupes de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients qui pourraient être touchés par ce trouble ou qui pourraient utiliser ce médicament.

Essais cliniques

Le PCEM n'a repéré aucune étude de bonne qualité, publiée ou non, qui répondait aux critères d'inclusion du PCEM des patients précisés dans le protocole d'examen, 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 analyses menées par le fabricant, lesquelles portaient sur des résultats de patients provenant d'un ensemble de cinq études médicales. L'ensemble principal de données regroupées sur lequel Santé Canada s'est appuyé pour homologuer Restasis, portait sur un groupe de patients spécialement choisi pour participer à l'une des trois études.

Le point de mire de l'examen du PCEM était l'ensemble principal de données regroupées (provenant de 3 des 5 études) et les données des trois études individuelles. Le fabricant a regroupé des données supplémentaires provenant de patients spécialement choisis de deux études supplémentaires afin de voir si l'ajout de résultats de d'autres études pourrait modifier les résultats finaux.

Les trois études sur lesquelles portaient l'ensemble principal de données regroupées (études 192371-002, -003 et -501; avec 1 316 patients) étaient des études de plan semblable dont les patients ont été traités par gouttes de Restasis à 0,05 %, Restasis à 0,1 % ou l'excipient (soit une liquide sans médicament actif). Toutes les gouttes devaient être utilisées deux fois par jour pendant six mois. Toutes les études ont également permis aux patients d'utiliser des larmes artificielles. Aucune des études 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 études originales, mais ces patients ont été exclus du groupe de patients dont les résultats ont été regroupés.

L'ensemble principal de données regroupées n'a porté que sur des patients présentant une sécheresse oculaire de degré de gravité 2 à 3 et qui avaient reçu soit Restasis à 0,05 % ou l'excipient, soit 316 patients. L'innocuité a été évaluée chez tous les patients randomisés des trois études (878 patients) qui avaient reçu au moins une dose de cyclosporine à 0,05 % ou de l'excipient.

Critères d'évaluation

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

Recommandation en langage clair

Les deux principaux objectifs de l'ensemble de données regroupées par le fabricant étaient de déterminer :

- la proportion des patients chez qui avait un score de coloration de la surface totale de 0 après six mois
- la proportion des patients qui avaient un score de vision trouble de 0 après six mois.

La coloration donne une estimation de la détérioration de la surface de l'œil. Le score de coloration de la surface totale va de 0 à 15, un score plus élevé indiquant une détérioration plus importante. 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 parlait 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 d'importance pour le patient 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 d'importance pour le patient 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

La description de l'efficacité ci-dessous correspond à l'ensemble principal de données regroupées, qui de l'une des trois études menées auprès de patients chez qui le degré de gravité de la sécheresse oculaire était de 2 à 3.

- La proportion de patients chez qui le score de coloration de la surface totale était de 0 était plus élevée avec Restasis que l'excipient (12,0 % par rapport à 3,1 %) après six mois, mais pas après les visites initiales (aux premier, troisième et quatrième mois). Le changement par rapport au départ du score de coloration de la surface totale après six mois était environ le même pour Restasis et l'excipient.
- La proportion de patients chez qui il y avait une augmentation d'au moins 10 mm du résultat du test de Schirmer après six mois était plus élevée avec Restasis en comparaison à l'excipient (17,1 % par rapport à 6,2 %). En ce qui concerne le changement par rapport au départ du résultat du test de Schirmer, il était plus important avec Restasis qu'avec l'excipient. Il ne semblait pas y avoir de cohérence entre les trois études pour ce qui est des deux résultats ci-dessus du test de Schirmer. Le Comité a donc remis en question l'importance des différences observées entre Restasis et l'excipient.
- La proportion de 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 était plus élevée avec Restasis, mais pas

Recommandation en langage clair

après les visites initiales (des premier, troisième et quatrième mois). Il ne semblait pas y avoir de cohérence au niveau des résultats entre les trois études.

- Les changements par rapport au départ du score du questionnaire OSDI étaient environ les mêmes pour Restasis et l'excipient.
- Aucun des trois études 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 qui avaient reçu au moins une dose du médicament à l'étude, c'est-à-dire pas uniquement ceux chez qui le degré de gravité était de 2 à 3.

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

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté de l'information économique comparant Restasis à des larmes artificielles sans agent de conservation très semblables à l'émulsion à base d'huile utilisée comme excipient au cours des études médicales.

Dans son analyse économique, le fabricant a utilisé la classification de la gravité selon les lignes directrices du DEWS ainsi que les résultats de l'analyse regroupée des trois études. Les données sur la qualité de vie et sur l'utilisation des ressources ont été tirées de la littérature. Il y avait certaines lacunes dans la demande du fabricant et les résultats de l'analyse économique dépendent du groupe de données utilisées. Le fabricant a donné le coût des larmes artificielles, mais celles-ci ne sont pas couvertes par la majorité des régimes d'assurance-médicaments. Retirant ce coût de larmes artificielle de l'analyse pèse sur l'estimation de la rentabilité de Restasis. 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 l'information sur la qualité de vie.

Le coût quotidien de Restasis (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 \$).

Recommandation en langage clair

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 Restasis, 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 au niveau de l'analyse regroupée, y compris le fait qu'elle a été planifiée après la fin des études, réduisant ainsi leur confiance dans les résultats rapportés.
- Le Comité a fait remarquer que l'on ignore si les résultats (tels qu'évalués dans l'analyse regroupée) seront les mêmes quand l'utilisation du médicament sera plus large. D'ailleurs, l'application de ces résultats à la pratique clinique demeure incertaine.

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 :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](http://www.acmts.ca/fr) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.acmts.ca/fr>).

Recommandation en langage clair

À propos du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Le CCCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

La recommandation du CCCEM 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.

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.

Recommandation en langage clair