

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

ACÉTONIDE DE FLUOCINOLONE (ILUVIEN — KNIGHT THERAPEUTICS)

Indication : l'œdème maculaire diabétique

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique chez le patient qui a été traité par un corticostéroïde sans que le traitement provoque une hausse de la pression intraoculaire d'importance clinique.

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

Version : 1.0

Date de publication : Septembre 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.

ACÉTONIDE DE FLUOCINOLONE (ILUVIEN — KNIGHT THERAPEUTICS)

Indication : l'œdème maculaire diabétique

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (AF) dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) chez le patient qui a été traité par un corticostéroïde sans que le traitement provoque de hausse de la pression intraoculaire d'importance clinique.

Motifs de la recommandation

1. Il n'y a pas de données probantes issues de comparaisons directes entre l'implant intravitréen d'AF et des traitements de référence en usage au Canada dans la prise en charge thérapeutique de l'OMD chez l'adulte (p. ex., laser, stéroïde intravitréen ou antagoniste du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire [anti-VEGF]). Les deux essais comparatifs randomisés (ECR) de phase III qui font l'objet de la revue systématique (FAME-A et FAME-B) ont été conçus pour comparer l'acétonide de fluocinolone à un traitement simulé.
2. Dans les essais FAME, pris isolément ou ensemble, les résultats sur la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) sont incohérents. Dans les deux essais, l'implant intravitréen d'AF, qui libère le médicament à raison de 0,2 µg par jour, exerce un effet modeste, comme en témoigne la proportion de patients traités par le médicament chez qui la MAVC au 24^e mois comprend au minimum 15 lettres de plus que la MAVC initiale (26,8 % dans l'essai FAME-A et 30,6 % dans l'essai FAME-B) comparativement à cette proportion dans le groupe du traitement simulé (14,7 % dans l'essai FAME-A et 17,8 % dans l'essai FAME-B). Toutefois, ni l'un ni l'autre des essais n'observent de différence entre les groupes quant à la proportion de patients accusant une aggravation de la rétinopathie diabétique de trois paliers progressifs ou plus selon la classification Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Les résultats des analyses portant sur les critères d'évaluation secondaires sont non statistiquement significatifs ou bien incohérents d'un essai à l'autre.
3. Dans les deux essais, le pourcentage de patients subissant des événements indésirables de nature oculaire est plus grand dans le groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg par jour que dans le groupe du traitement simulé (cataractes : ■■■ % contre ■■■ % dans l'essai FAME-A et ■■■ % contre ■■■ % dans l'essai FAME-B; opération de la cataracte : ■■■ % contre ■■■ % dans l'essai FAME-A et ■■■ % contre ■■■ % dans l'essai FAME-B). Le pourcentage de patients dont la pression intraoculaire augmente est plus grand dans le groupe de l'AF que dans le groupe du traitement simulé : ■■■ % contre ■■■ % dans l'essai FAME-A et ■■■ % contre ■■■ % dans l'essai FAME-B. Dans les deux essais combinés, et parmi les gens qui ont toujours des cristallins, des cataractes se forment chez 82 % des patients traités par l'AF et 50 % des patients qui reçoivent le traitement simulé; pour ce qui est de la chirurgie de la cataracte, elle a été nécessaire chez 80 % des patients traités par l'AF et 27 % des patients ayant reçu le traitement simulé.
4. Il n'y a pas suffisamment de données pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'implant intravitréen d'AF en deuxième intention (en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement anti-VEGF, par exemple). Le traitement anti-VEGF est le traitement de première intention de l'OMD au Canada, mais la réponse à l'AF du patient traité auparavant par un anti-VEGF est inconnue. Dans les essais FAME, le nombre de patients qui ont été traités par un anti-VEGF avant l'essai (4,2 % à 7,5 %) est plus bas que le nombre de patients qui reçoivent ce traitement dans la pratique clinique au Canada. De plus, le traitement antérieur par un corticostéroïde n'était pas un critère d'inclusion des essais FAME, alors que ce l'est pour Santé Canada.

Points de discussion

- Le bénéfice potentiel associé à un traitement d'administration moins fréquente pourrait être annulé par le suivi continu auquel doivent se soumettre les patients traités par l'implant intravitréen d'AF. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS estime qu'il y a lieu de procéder à un suivi ophtalmologique étroit pendant 36 mois pour détecter des effets néfastes possibles, quel que soit le gain d'acuité visuelle.
- Selon l'indication autorisée par Santé Canada, le traitement par l'implant intravitréen d'AF est réservé au patient qui a été traité par un corticostéroïde et qui n'a pas manifesté de hausse de la pression intraoculaire d'importance clinique. Cette indication pourrait être interprétée de diverses manières en pratique clinique, notamment en ce qui concerne la dose et la durée de cette corticothérapie antérieure. Le Comité est préoccupé par les répercussions d'une longue exposition à un corticostéroïde

intraoculaire chez des patients dont la tolérance à une corticothérapie de courte durée (sur le plan de la pression intraoculaire) n'a pas été évaluée soigneusement.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage de l'implant intravitréen d'AF dans le traitement de l'OMD chez le patient qui a été traité par un corticostéroïde sans que ce traitement entraîne une hausse de la pression intraoculaire d'importance clinique. L'AF est un corticostéroïde qui inhibe la réaction inflammatoire à une gamme de déclencheurs. Il est offert en implants intravitréens non biodégradables contenant 0,19 mg d'AF, conçus pour libérer 0,2 µg du médicament par jour pendant 36 mois. La dose recommandée par Santé Canada d'un implant intravitréen est de 0,19 mg.

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 l'implant intravitréen d'AF, une comparaison de traitements indirecte (CTI) et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte l'opinion d'un clinicien expert dans le traitement de l'OMD et les commentaires de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Quatre groupes de défense des patients, soit la Fédération internationale du vieillissement, le Conseil canadien des aveugles, Diabète Canada et l'Association canadienne des individus retraités, ont présenté un exposé commun. Ces organismes ont collecté l'information sur le point de vue des patients par un sondage en ligne (N = 5) et des entrevues téléphoniques (N = 4). Voici le résumé des principaux commentaires des groupes de défense des patients :

- La cécité et la baisse d'acuité visuelle sont les aspects de la maladie les plus importants à maîtriser, ainsi que les troubles visuels comme la vision floue, les corps flottants ou la diplopie. L'OMD a des répercussions sur les activités à composante visuelle (lire, conduire, faire des tâches ménagères), entraîne une détérioration de la qualité de vie liée à la santé et entrave l'autonomie. Les patients doivent aussi composer avec d'autres défis, dont la difficulté d'avoir accès rapidement à des spécialistes, les déplacements et le temps nécessaire pour recevoir le traitement, et les coûts de traitement à assumer. Les aidants, eux, doivent s'absenter du travail pour accompagner le malade à ses rendez-vous et voir à l'administration des médicaments, une tâche pas toujours aisée (faire avaler des pilules).
- Aucun des patients ayant offert des commentaires ne prend d'autres médicaments destinés à traiter l'OMD actuellement; un participant interrogé a été traité par Lucentis et Avastin et, pour autant que l'on sache, deux ont été traités par Lucentis.
- Les cinq participants au sondage en ligne jugent « extrêmement important » qu'un nouveau traitement de l'OMD procure une amélioration de la vue à long terme. Les quatre patients traités par l'implant, qui résident tous aux États-Unis, voient des avantages à ce traitement : diminution du nombre d'injections (d'une injection mensuelle ou trimestrielle à une injection tous les deux ou trois ans), risque d'infection moindre, élimination de l'enflure, moins d'absentéisme au travail pour cause de rendez-vous et moins d'inconfort parce que moins d'injections.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur les essais cliniques FAME-A (N = 481) et FAME-B (N = 475). Ce sont deux ECR de phase III, de devis identique, multicentriques, à double insu, comparatifs avec traitement simulé qui ont recruté des adultes atteints d'OMD ayant subi au moins un traitement laser maculaire plus de 12 semaines avant la visite de sélection. Le principal objectif des deux essais cliniques consiste à déterminer si l'AF à l'une des deux doses à l'étude (0,2 µg ou 0,5 µg par jour) est supérieur à l'intervention simulée dans le groupe témoin pour ce qui est de la proportion de patients dont la MAVC s'est améliorée minimalement de 15 lettres au 24^e mois (principal critère d'évaluation). Les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:2:1 dans trois groupes : implant d'AF à raison de 0,2 µg/jour, implant d'AF à raison de 0,5 µg/jour et injection simulée. La revue systématique porte exclusivement sur la dose recommandée par Santé Canada, à savoir 0,2 µg/jour.

Les principales limites des essais cliniques FAME ont trait à la généralisabilité des résultats au vu des caractéristiques initiales des patients (médicaments ou traitements laser reçus avant l'étude qui ne concordent pas avec les traitements offerts aux patients au Canada), aux taux d'abandon de traitement différents et à l'absence de données probantes issues de comparaisons entre l'AF à la dose de 0,2 µg/jour et d'autres traitements de l'OMD offerts au Canada. En outre, le grand nombre de reprises de traitement par l'implant d'AF et de traitements par laser ainsi que le recours à des traitements de l'OMD non autorisés pendant la période à l'étude risquent de fausser l'évaluation de l'effet thérapeutique de l'implant d'AF. Dans l'essai FAME-A, la proportion de patients qui mettent un terme à leur participation à l'essai est du même ordre dans le groupe témoin (■ %) et dans le groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour (■ %). Dans l'essai FAME-B, cette proportion est plus grande dans le groupe du traitement simulé (■ %) que dans le groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour (■ %). Les motifs d'abandon les plus courants sont l'absence au suivi, le retrait du consentement et le décès.

Critères d'évaluation

Le PCEM a déterminé les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné :

- La MAVC : Les indicateurs de résultat sur l'acuité visuelle sont évalués à l'aide du tableau de lettres ETDRS formé de 14 lignes de cinq lettres d'égale difficulté, lignes et lettres séparées par un espace normalisé, pour un total de 70 lettres. Dans le traitement de l'œdème maculaire, la Food and Drug Administration (FDA) recommande un gain d'acuité visuelle moyen minimal de 15 lettres au tableau ETDRS ou une différence statistiquement significative quant à la proportion de patients jouissant d'un gain d'acuité visuelle minimal de 15 lettres comme résultats pertinents sur le plan clinique dans le cadre d'un essai clinique.
- La classification ETDRS de la rétinopathie diabétique selon le degré de gravité : Cette échelle validée a été conçue pour déterminer la gravité de la rétinopathie diabétique en fonction de plusieurs caractéristiques photographiques du fond d'œil; elle est devenue l'instrument de référence dans la détermination du stade de rétinopathie diabétique dans les essais cliniques. L'échelle ETDRS originale compte 13 paliers graduels de gravité; le passage d'un palier à un palier supérieur est le signe d'un risque accru de progression de la rétinopathie. La différence minimale d'importance clinique (DMIC) à cette échelle est de deux paliers au suivi d'un an. La FDA recommande le pourcentage de patients qui franchissent trois paliers au bas mot de l'échelle de gravité de la rétinopathie diabétique ETDRS en trois ans comme critère d'évaluation dans les essais cliniques portant sur la rétinopathie diabétique.
- Le questionnaire sur la fonction visuelle (VFQ pour Vision Function Questionnaire) : La qualité de vie liée à la santé tenant à la fonction visuelle est évaluée selon le questionnaire à 25 items VFQ-25 ou le questionnaire VFQ-39 pour les patients anglophones. Cet instrument a été conçu pour mesurer la qualité de vie relative à la vision. On le dit valide et fiable pour mesurer la qualité de vie liée à la santé dans une vaste gamme d'affections oculaires; cependant, des études récentes laissent entendre qu'il serait plutôt fait pour mesurer la fonction visuelle. La DMIC de score composé global au questionnaire VFQ-25 va de 3,3 à 6,13 points. La documentation scientifique ne dit rien à propos de la validité du questionnaire VFQ-39 ou de la DMIC de score.

Efficacité

De l'avis du clinicien expert consulté pour les besoins de la revue systématique, l'amélioration de l'acuité visuelle est l'élément central dans la détermination de la réponse de portée clinique au traitement de l'OMD; les groupes de patients consultés pensent de même. Le principal critère d'évaluation dans les essais FAME est la différence entre les groupes quant à la proportion de patients jouissant d'un gain d'acuité visuelle (MAVC) minimal de 15 lettres au 24^e mois. Dans les deux essais, la différence entre le groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour et le groupe du traitement simulé est statistiquement significative et favorable à l'AF (FAME-A : différence de -12,1 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -21,6 à -2,6; $P = 0,029$; FAME-B : différence de -12,9 %; IC à 95 % de -23,2 à -2,6, $P = 0,030$). Le critère d'un gain d'acuité visuelle minimal de 15 lettres est conforme aux recommandations de la FDA. L'acuité visuelle est également évaluée selon la variation du score de MAVC en lettres par rapport au score initial. Les résultats sont divergents d'un essai à l'autre, seul FAME-B faisant état d'une différence statistiquement significative favorable à l'AF à la dose de 0,2 µg/jour entre celui-ci et le traitement simulé au 24^e mois (FAME-A : différence de -1,8 lettre; IC à 95 % de -6,3 à 2,8; valeur de $P = 0,444$; FAME-B : différence de -6,1 lettres; IC à 95 % de -10,8 à -1,4; $P = 0,011$).

Les constatations des analyses par sous-groupes peuvent donner à penser que l'effet de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour sur la MAVC est d'autant plus prononcé que l'acuité visuelle est mauvaise au début du traitement ou que le patient est porteur d'un implant cristallinien. La différence entre les interventions pour ce qui est de la proportion de patients dont le score de MAVC augmente de

15 lettres ou plus dans la période à l'étude est toujours plus grande dans le sous-groupe de patients porteurs d'un implant cristallin que dans le sous-groupe de patients ayant des cristallins naturels. Toutefois, comme les analyses par sous-groupes sont de nature exploratoire, d'autres études devront confirmer cet effet.

Pour ce qui est de la proportion de patients dont la rétinopathie diabétique s'aggrave de trois paliers ou plus selon l'échelle de gravité de la rétinopathie diabétique ETDRS, autre résultat d'intérêt précisé dans le protocole de la revue systématique du PCEM, il n'y a pas de différence entre le groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour et le groupe du traitement simulé (FAME-A : différence = ■■■■; IC à 95 % de ■■■■; valeur de P = ■■■■; FAME-B : différence = ■■■■; IC à 95 % de ■■■■; P = ■■■■). Dans les deux essais FAME, il n'y a pas de différence entre le groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour et le groupe du traitement simulé quant à la variation du score au questionnaire VFQ-39 du début de l'étude au 24^e mois (FAME-A : différence = ■■■■; IC à 95 % de ■■■■; FAME-B : différence = ■■■■; IC à 95 % de ■■■■). Les résultats relatifs au questionnaire VFQ-25 sont du même ordre (FAME-A : différence = ■■■■; IC à 95 % de ■■■■; FAME-B : différence = ■■■■; IC à 95 % de ■■■■).

Effets néfastes (innocuité)

Les événements indésirables (EI) dans l'œil à l'étude sont plus fréquents dans le groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour que dans le groupe témoin, et ce, dans les deux essais cliniques. Dans l'essai FAME-A, ■■■■ % des patients du groupe du traitement simulé et ■■■■ % des patients du groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour en subissent. C'est également le cas de ■■■■ % des patients du groupe du traitement simulé et ■■■■ % des patients du groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour de l'essai FAME-B. Les EI oculaires les plus courants ont trait à des cataractes, à la chirurgie de la cataracte ou à l'élévation de la pression intraoculaire, et les patients qui en subissent sont plus nombreux dans le groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour que dans le groupe du traitement simulé.

Les EI oculaires graves dans l'œil à l'étude sont plus fréquents dans le groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour que dans le groupe témoin, et ce, dans les deux essais cliniques. Dans l'essai FAME-A, ■■■■ % des patients du groupe du traitement simulé et ■■■■ % des patients du groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour éprouvent un EI oculaire grave dans l'œil à l'étude. Dans l'essai FAME-B, c'est le cas de ■■■■ % des patients du groupe du traitement simulé et de ■■■■ % des patients du groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour. Les EI oculaires graves les plus fréquents ont trait à la chirurgie de la cataracte et ils touchent un plus grand nombre de personnes dans le groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour que dans le groupe du traitement simulé.

Dans les deux essais cliniques FAME, des effets néfastes notables sont plus fréquents dans le groupe de l'AF à la dose de 0,2 µg/jour que dans le groupe du traitement simulé : cataracte, endophtalmie, infection oculaire, déchirure rétinienne, hausse de la pression intraoculaire et glaucome.

Comparaison de traitements indirecte

Dans le cadre de sa revue systématique, le PCEM a résumé et évalué d'un œil critique une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le fabricant. Le principal objectif de la CTI consiste à comparer l'implant intravitréen d'AF et des traitements de référence de l'OMD sur les plans de l'efficacité clinique (acuité visuelle) et de l'innocuité (chirurgie de la cataracte, glaucome) selon une technique bayésienne mixte de comparaison directe et indirecte d'ECR.

D'après les résultats de la CTI présentée, le traitement par ■■■■

En raison des limites ayant trait à l'hétérogénéité de la population de patients, à la présentation lacunaire des caractéristiques initiales, aux différents plans d'étude et aux réseaux clairsemés, on ne peut tirer de conclusion définitive quant à l'efficacité et à l'innocuité de l'AF comparativement à celles d'autres traitements de l'OMD.

Cout et rapport cout/efficacité

L'implant intravitréen d'AF consiste en un implant intravitréen non biodégradable renfermant 0,19 mg d'AF; il est offert au prix de 7 770 \$. La posologie recommandée est d'un implant, conçu pour libérer le médicament au rythme de 0,2 µg par jour, pendant trois ans.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité (ACU) comparant l'implant d'AF combiné avec le traitement symptomatique optimal (TSO), qui peut comprendre l'acétate de triamcinolone, la dexaméthasone, le bécavizumab, le ranibizumab et le traitement par laser en concomitance, au TSO seul dans le traitement de l'OMD chez des patients ayant reçu à tout le moins un traitement par laser. L'ACU adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans l'horizon temporel de 15 ans. Elle englobe 14 états de santé, soit 13 états relatifs à l'acuité visuelle déterminés par le nombre de lettres ETDRS lues avec la meilleure correction par l'œil traité et l'état sans retour du décès. Les données des essais FAME étayent les probabilités de transition d'un état de santé à un autre tous les trois mois. Le fabricant postule que le risque de mortalité des patients atteints de diabète et d'OMD est plus élevé que celui de la population en général.

L'analyse repose sur l'hypothèse voulant que les patients répondant au traitement par l'implant d'AF (la réponse s'entend d'une amélioration minimale de 15 lettres ETDRS en trois ans) puissent être traités à nouveau par l'implant tous les trois ans. Les autres patients ne reçoivent pas un autre traitement. Les valeurs d'utilité relative à la qualité de vie liée à la santé sont tirées d'une étude menée auprès de patients américains atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge. Les couts médicaux directs pris en compte sont le cout des médicaments, le cout des ressources en soins de santé utilisées et les couts rattachés à la cécité.

Dans l'analyse de référence probabiliste du fabricant, l'AF combiné avec le TSO est associé à un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de 72 853 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée. Au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, la probabilité que l'AF combiné avec le TSO soit rentable comparativement au TSO seul est de 16 %.

Voici les principales limites de l'analyse relevées par l'ACMTS :

- Le fabricant a choisi un mélange de comparateurs pour composer le TSO, lequel est associé à l'intervention d'intérêt et est l'élément de comparaison dans les groupes comparateurs, de sorte que le rapport cout/efficacité de l'AF ne peut être évalué comparativement à chacun de ces comparateurs.
- La possibilité de généraliser des intrants cliniques importants, dont certains sont désuets, à la population canadienne est incertaine :
 - De nombreux patients des essais cliniques FAME ont reçu un traitement au laser avant leur admission à l'essai, alors que le traitement antérieur précisé dans l'indication recommandée par Santé Canada est une corticothérapie.
 - Le clinicien expert consulté par l'ACMTS est d'avis que les patients ayant reçu auparavant un traitement anti-VEGF intravitréen sont plus nombreux dans la population de patients dont il est question dans l'indication autorisée par Santé Canada que dans les essais cliniques FAME.
- Le fabricant utilise des données d'utilité établies selon une méthode non validée dans une population dont la pertinence eu égard à l'OMD est incertaine. Le fabricant avance également deux hypothèses inappropriées : la variation de l'acuité visuelle de l'œil qui voit le moins bien a la même incidence sur la qualité de vie que la variation de l'acuité visuelle de l'œil qui voit le mieux; et les patients dont les deux yeux sont traités ont un gain d'utilité en santé de 25 %.
- L'analyse ne tient pas compte du cout de la reprise du traitement par l'implant d'AF dans les trois premières années, alors que le traitement a été repris dans cette période lors des essais cliniques FAME, et le cout de la cécité a été appliqué de façon indue à des patients qui n'étaient pas aveugles au sens de la loi. Ces hypothèses favorisent l'implant d'AF.

L'analyse refaite par l'ACMTS incorpore des données canadiennes sur la mortalité et le cout de la cécité, n'applique le cout de la cécité qu'aux patients dont l'acuité visuelle est inférieure à 35 lettres ETDRS, tient compte du cout de la reprise du traitement par l'AF et pallie les limites ayant trait à la source des données d'utilité et aux hypothèses connexes.

L'analyse de référence de l'ACMTS aboutit à un RCUD de 91 452 \$ l'AVAQ gagnée pour l'AF combiné avec le TSO comparativement au TSO seul. Au seuil de disposition à payer 50 000 \$ l'AVAQ, la probabilité que l'AF combiné avec le TSO soit l'intervention optimale est de 4 %. Le prix de l'implant devrait baisser de plus de 45 % pour que son RCUD soit inférieur à 50 000 \$

l'AVAQ. Une grande incertitude persiste quant au rapport cout/efficacité de l'implant intravitréen d'AF en raison des limites tenant à la structure du modèle, aux sources de données et à l'incertitude découlant de l'extrapolation des couts et conséquences à long terme, que l'ACMTS n'a pu pallier.

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 21 aout 2019

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun