

ILUVIEN^{MC} – Œdème maculaire diabétique

Avis transmis à la ministre en novembre 2019

Marque de commerce : Iluvien

Dénomination commune : Fluocinolone (acétonide de)

Fabricant : Knight

Forme : Implant intravitréen

Teneur : 0,19 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Iluvien^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique lorsque le traitement par un anti-VEGF est inefficace, contre-indiqué ou non toléré. L'œil à traiter doit également satisfaire aux deux critères suivants :
 - acuité visuelle optimale après correction entre 6/15 et 6/120;
 - épaisseur du centre de la rétine supérieure ou égale à 300 µm.

Un maximum de deux implants par œil par période de 3 ans est autorisé. Après cette période, pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle mesurée sur l'échelle de Snellen et une stabilisation ou une amélioration de l'œdème maculaire évaluée par une tomographie de cohérence optique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Iluvien^{MC} est un corticostéroïde sous forme de micro-implant intravitréen, constitué d'une matrice de polyvinyle non biodégradable contenant 0,19 mg de fluocinolone qui libère cet ingrédient médicamenteux à raison de 0,2 mcg par jour pendant 36 mois. Il est indiqué « pour le traitement de l'œdème maculaire

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1).

diabétique (OMD) chez le patient ayant déjà reçu un traitement de corticostéroïdes sans que sa pression intraoculaire (PIO) augmente de manière cliniquement notable ». Un autre corticostéroïde en implant intravitréen, la dexaméthasone (Ozurdex^{MC}), est inscrit sur les listes des médicaments à certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation d'Iluvien^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'œdème maculaire est une affection caractérisée par un épaississement de la partie centrale de la rétine, appelée macula, liée à une infiltration de liquide provoquant une réaction inflammatoire. L'OMD est une complication microvasculaire de la rétinopathie diabétique; le contrôle inadéquat de la glycémie détériore l'état des vaisseaux sanguins, notamment ceux de la rétine, ce qui provoque une inflammation de la macula. L'OMD est la plus fréquente cause de malvoyance chez les personnes atteintes de diabète et la principale cause de cécité. Un œdème maculaire en début d'évolution est généralement non douloureux, avec des symptômes très discrets : une vision légèrement trouble, des défauts dans la perception des couleurs. Sa progression entraîne une altération de la fonction visuelle plus ou moins prononcée qui est irréversible.

Selon les estimations tirées d'une étude d'observation canadienne à laquelle ont participé plus de 170 000 patients atteints de diabète suivis dans 53 cliniques de médecine familiale ontariennes, la prévalence de l'OMD et de la malvoyance qu'elle provoque se chiffrent à 15,7 % et à 2,56 %, respectivement (Petrella 2012).

Le traitement de l'OMD doit être adapté en fonction du degré de gravité, des antécédents du patient et des effets indésirables. La photocoagulation au laser a été largement utilisée depuis les années 1980 jusqu'à l'apparition des agents anti-angiogéniques (anti-VEGF), qui sont devenus le traitement de première intention vu leur plus grande efficacité (Altomare 2018). L'aflibercept (Eylea^{MC}) ainsi que le ranibizumab (Lucentis^{MC}) sont des anti-VEGF inscrits sur les listes de médicaments, à certaines conditions. Après quelques traitements, les corticostéroïdes sous forme d'injection ou d'implant peuvent être utilisés, surtout si une composante inflammatoire est importante. La triamcinolone injectable (Kenalog- 10^{MC}, Kenalog- 40^{MC} et leurs versions génériques) peut être utilisée, mais son usage comme traitement de l'OMD n'est pas approuvé par Santé Canada. L'implant de dexaméthasone (Ozurdex^{MC}) est inscrit sur les listes pour le traitement de l'OMD chez les patients pseudophaques lorsque le traitement par anti-VEGF n'est pas approprié. Sa durée d'action est d'environ six mois.

Besoin de santé

L'OMD, une complication grave du diabète, affecte grandement la qualité de vie des patients en raison des symptômes incommodants et de la perte de vision qu'elle provoque. Heureusement, cette pathologie est traitable et le risque de perdre la vision peut être réduit principalement par l'administration d'anti-VEGF, qui est le traitement de première intention. Toutefois, ces traitements nécessitent des administrations fréquentes qui ne procurent pas toujours des résultats optimaux, surtout en présence d'une composante inflammatoire. L'usage d'un corticostéroïde, sous forme d'injection ou d'implant, devient alors le traitement de choix. Il est à mentionner que l'implant de dexaméthasone n'est pas indiqué chez la population phaqué. Toutefois, la majorité de ces patients développeront une cataracte plus rapidement que la population générale en raison de la progression du diabète et de l'usage de la triamcinolone, un corticostéroïde. Des traitements sécuritaires et efficaces

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

qui permettent de ralentir la perte de vision, voire de regagner de la vision, de réduire l'œdème maculaire, de diminuer les symptômes, et dont l'administration est peu fréquente, sont nécessaires afin de combler le besoin de santé pour le traitement de l'ensemble des patients atteints d'OMD.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les publications de Campochiaro (2011, 2012) ainsi que les données d'une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée sont considérées.

La publication de Campochiaro (2011) rapporte les données des études FAME A et B, deux essais multicentriques à répartition aléatoire, contrôlés et à double insu, d'une durée de deux ans avec un suivi jusqu'à trois ans. Ces études visent à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un implant intravitréen de fluocinolone aux doses de 0,2 et 0,5 mcg par jour à celles d'une injection simulée dans un seul œil chez 956 patients présentant un OMD selon un ratio 2:2:1. La meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) devait se situer entre 19 et 68 lettres sur l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). L'épaisseur moyenne du centre de la rétine devait être égale ou supérieure à 250 µm. Tous les patients avaient été traités préalablement au laser au moins une fois. Les patients pouvaient recevoir un traitement de secours au laser focal ou en damier après la sixième semaine et tous les trois mois par la suite. S'il s'était écoulé au moins 12 mois depuis le dernier traitement et qu'une perte de vision ou un œdème résiduel ou récidivant était confirmé, les patients étaient admissibles à une injection supplémentaire d'un implant de fluocinolone.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients qui présentent un gain de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport à la valeur de base. Les principaux résultats obtenus pour la dose recommandée par Santé Canada, soit un implant de 0,19 mg, selon une analyse en intention de traiter (ITT) et fondée sur le report prospectif de la dernière observation (*last observation carried forward*, LOCF), sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude Campochiaro (2011) (FAME A et B)

Paramètre d'évaluation	Fluocinolone Implant intravitréen 0,19 mg (n = 375)	Injection simulée (n = 185)	Valeur p
Évaluation à 24 mois			
Proportion de patients présentant un gain de la MAVC ^a d'au moins 15 lettres ^b	28,7 %	16,2 %	p = 0,002
Variation moyenne de la MAVC ^{a,b} (lettres)	4,4	1,7	p = 0,02
Variation moyenne de l'épaisseur centrale de la rétine ^b (µm)	-168	-111	p = 0,005
Évaluation à 36 mois ^c			
Proportion de patients présentant un gain de la MAVC ^a d'au moins 15 lettres ^b	28,7 %	18,9 %	p = 0,018
Variation moyenne de la MAVC ^{a,b} (lettres)	5,3	2,0	p ≤ 0,018

a Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Cette échelle permet de confirmer un changement de vision de 10 lettres (2 lignes) ou plus.

b Par rapport aux valeurs de base.

c Les résultats à 36 mois, qui n'étaient pas prévus initialement dans l'analyse statistique, sont considérés comme exploratoires.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Le devis de ces études est de bonne qualité et leur méthodologie est adéquate. Les caractéristiques de base des patients sont équilibrées entre les groupes et les critères d'inclusion et d'exclusion sont appropriés. La majorité présente un diabète de type 2 et leur taux hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) moyenne est de 7,8 %. Les patients sont âgés en moyenne de 63 ans et le diagnostic de l'OMD est établi depuis environ 4 ans. La majorité des patients sont phaques (65 %) et les autres sont pseudophaques. L'épaisseur moyenne de la rétine était de 469 µm, ce qui correspond à un œdème grave.
- La MAVC entre 19 et 68 lettres sur l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) correspond à une acuité visuelle entre 6/15 et 6/120 sur l'échelle de Snellen.
- L'absence de comparateur est jugée acceptable vu la possibilité d'avoir recours à une thérapie de secours à partir de la semaine 6.
- La grande majorité des patients n'avait pas reçu au préalable un anti-VEGF, comme recommandé par les lignes directrices canadiennes de 2018 (Altomare 2018), car lorsque cette étude a été effectuée, la place des anti-VEGF dans la thérapie n'était pas bien définie. Néanmoins, les experts considèrent que ce biais de sélection n'empêche pas l'extrapolation des résultats à la population du Québec atteinte d'OMD puisque l'action des corticostéroïdes est indépendante d'un traitement préalable aux anti-VEGF.
- Les pertes au suivi sont importantes, mais attendues pour une étude de longue durée. En moyenne, près de 20 % des patients ont abandonné avant d'atteindre 24 mois. Le retrait du consentement et la perte au suivi sont les principales raisons d'abandon.
- Les résultats du paramètre principal selon l'analyse en ITT sont confirmés par ceux d'une analyse dans laquelle les patients ont reçu un traitement prohibé ou ont dévié du protocole.
- Les paramètres d'évaluation sont adéquats.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les résultats démontrent que la proportion de patients qui présentent un gain de la MAVC d'au moins 15 lettres est supérieure dans le groupe recevant un implant de fluocinolone comparativement au groupe recevant l'injection simulée. L'ampleur de la différence entre les groupes est cependant difficilement appréciable d'un point de vue clinique. L'implant de fluocinolone permet d'obtenir une amélioration statistiquement significative de la MAVC par rapport à l'injection simulée. Toutefois de l'avis des experts, cette amélioration est très modeste, car une amélioration d'au moins 5 lettres sur l'échelle ETDRS est jugée cliniquement significative. Quant à l'épaisseur centrale de la rétine, celle-ci a diminué plus rapidement dans le groupe traité que dans celui recevant l'injection simulée. Ce constat est important, car plus longtemps la macula est exposée au processus inflammatoire, plus importants seront les dommages à la vision. En tenant compte de l'ensemble de ces résultats, les experts estiment que l'implant de fluocinolone à 0,19 mg est cliniquement plus efficace qu'une injection simulée.

Des analyses secondaires ont montré qu'une perte d'efficacité significative du traitement sur la variation moyenne de la MAVC entre le 9^e et le 18^e mois est notée chez les patients phaqes, en raison de l'apparition ou de la progression de cataractes. Toutefois, après l'opération de la cataracte, on note une amélioration progressive de leur vision et leurs résultats rejoignent ceux des patients pseudophaques au 24^e mois. Après 12 mois de traitement et selon les critères préspecifiés, la proportion de patients qui ont reçu un, deux ou trois retraitements avec l'implant de fluocinolone est de 75 %, 23 % et 3 %, respectivement. Une proportion plus grande de patients a reçu le traitement de secours au laser dans le groupe recevant l'injection simulée (60 %) comparativement au groupe recevant la fluocinolone (40 %).

Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe traité sont l'apparition de cataractes chez les patients phaqes, soit environ 41 % comparativement à 7 % dans le groupe recevant l'injection simulée. Près de 75 % de tous les patients phaqes traités à la fluocinolone ont développé une cataracte et ont subi une opération pour la retirer, ce qui ne préoccupe pas les experts. Par contre, ils s'inquiètent de l'augmentation de la pression intraoculaire, inhérente à l'utilisation de corticostéroïdes. Il s'agit d'un effet indésirable dont la morbidité est importante, car il est susceptible de causer une perte permanente de la vision. Le traitement topique utilisé pour réduire la pression intraoculaire peut s'avérer insuffisant et le retrait chirurgical de l'implant est alors requis. Il s'agit d'une chirurgie importante qui comporte des risques d'infection.

La publication de Campochiaro (2012) présente les résultats des études FAME A et B après une période de suivi de 36 mois. Les résultats, bien qu'exploratoires, suggèrent que la proportion de patients ayant une amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres se maintient jusqu'à 36 mois. Il en est de même pour l'ensemble des résultats. Le profil d'innocuité est comparable à celui observé à 24 mois.

Comparaison avec d'autres traitements

Une MAenR non publiée, dont le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de la fluocinolone aux autres traitements de l'OMD, a été appréciée :

- La méthodologie utilisée, une approche bayésienne avec un modèle à effet fixe et aléatoire, est bien explicitée et adéquate.
- La majorité des études retenues évaluent l'effet des anti-VEGF. Or, ces agents ne sont pas des comparateurs adéquats de la fluocinolone. Seule la dexaméthasone constitue un comparateur approprié, et ce pour la population pseudophaque seulement, car il s'agit d'un corticostéroïde sous forme d'implant inscrit sur les listes des médicaments.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Plusieurs sources d'hétérogénéité ont été relevées. La conception des études diffère d'un essai à l'autre, en ce qui concerne les caractéristiques de base des populations quant à la durée du diabète et la variation de l'HbA_{1c}, notamment. De plus, les études présentent des schémas thérapeutiques et des thérapies de secours permises différents.
- Les auteurs n'ont pas procédé à des ajustements permettant d'amoinrir les différences entre les études, notamment au niveau du taux d'abandons élevé dans l'étude MEAD (Boyer 2014) qui évalue la dexaméthasone.

Cette MAenR s'est révélée de valeur limitée en raison des nombreuses limites relevées. Néanmoins, les experts considèrent que les résultats viennent appuyer leur avis selon lequel l'efficacité de la fluocinolone est semblable à celle de la dexaméthasone, en implant. En effet, il est reconnu que les différents corticostéroïdes possèdent tous un effet anti-inflammatoire important.

La méta-analyse du fabricant ne permet pas de comparer l'innocuité de la fluocinolone à celle de la dexaméthasone, ce qui est déplorable. Toutefois, l'INESSS juge probable que le profil d'effets indésirables ces deux corticostéroïdes, qui consistent principalement en la survenue ou la progression de cataractes ainsi qu'en la hausse de la pression intraoculaire, soit semblable puisqu'il s'agit d'un effet de classe bien connu.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés ci-après proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Selon les cliniciens, les plus récentes lignes directrices canadiennes sur la rétinopathie (Altomare 2018) en matière de traitement de l'OMD placent l'usage des anti-VEGF en première intention de traitement de l'OMD en raison de leur efficacité à améliorer l'acuité visuelle et à réduire l'épaisseur de l'œdème maculaire. La thérapie au laser est plutôt utilisée lorsque la vision centrale n'est pas impliquée. Les corticostéroïdes sont de puissants anti-inflammatoires et anti-œdémateux, utiles pour traiter la composante inflammatoire de l'OMD. Au début de l'atteinte oculaire, l'œdème est principalement causé par la présence de facteurs de croissance endothéliale. La composante inflammatoire est davantage présente lorsque l'OMD tend à se chroniciser et que les anti-VEGF ne sont plus efficaces. Il est alors indiqué d'essayer les corticostéroïdes en injection intravitréenne.

La triamcinolone (Kenalog^{MC}) est un corticostéroïde largement utilisé, en association ou non avec le laser, malgré l'absence d'indication officielle pour l'OMD. Sa courte durée d'action, d'environ trois mois, est appréciée compte tenu du fait que les corticostéroïdes sont associés à un taux élevé de cataractes chez les patients phiques et de glaucome comparativement aux anti-VEGF. La grande majorité des patients phiques devront être opérés pour retirer une cataracte dans l'année qui suit l'implantation intravitréenne. Or, la présence d'un corticostéroïde pourrait s'avérer bénéfique puisqu'il facilite la récupération postopératoire du patient. Par la suite, ces patients vont présenter une acuité visuelle semblable à celles des patients initialement pseudophiques. L'usage d'implants dont la durée d'action est beaucoup plus longue demeure une source d'inquiétudes pour de nombreux ophtalmologistes, car ceux-ci redoutent l'apparition d'un glaucome. Cela explique en partie, selon eux, pourquoi l'implant hydrosoluble de dexaméthasone est peu utilisé pour le traitement de l'OMD. L'implant de fluocinolone est non biodégradable et la fluocinolone a des propriétés liposolubles; c'est pourquoi moins d'implants

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

de fluocinolone sont requis sur une même période comparativement à ceux de dexaméthasone. Les corticostéroïdes sont souvent utilisés pour traiter la composante inflammatoire d'un OMD chronique, mais ils peuvent aussi s'avérer utiles pour traiter des patients ayant un OMD non chronique, lorsque les anti-VEGF s'avèrent inefficaces, contre-indiqués ou non tolérés, par exemple.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de l'Association québécoise des retraité(e)s des secteurs public et parapublic (AQRP). Cette association appuie l'inscription d'Iluvien^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'OMD.

Il est mentionné que les conséquences de cette maladie sont dévastatrices, allant de l'incapacité à reconnaître les visages, à conduire sa voiture et à effectuer de simples tâches de la vie quotidienne. Il est essentiel d'offrir aux personnes âgées des options de traitement valables et appropriées à leurs besoins, en vue de conserver leur qualité de vie et leur autonomie. La société a intérêt à préserver la capacité de participation des aînés à leur communauté.

Cette lettre rapporte aussi qu'Iluvien^{MC} est un traitement novateur qui, contrairement à d'autres, ne requiert pas une logistique importante ni de nombreux déplacements pour les patients. Les essais cliniques (FAME) ont montré des avantages considérables par rapport aux traitements actuellement disponibles.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la fluocinolone est démontrée pour le traitement de l'OMD.

Motifs de la position unanime

- L'implant de fluocinolone à 0,19 mg est cliniquement plus efficace qu'une injection simulée. En effet, la proportion de patients qui présentent un gain de la MAVC d'au moins 15 lettres ainsi qu'une amélioration, bien que très modeste, de la MAVC est plus importante dans le groupe traité à la fluocinolone. De plus, la diminution de l'épaisseur centrale de la rétine est plus importante dans le groupe traité que dans celui recevant l'injection simulée.
- Les corticostéroïdes provoquent l'apparition de cataractes chez les patients phaqes. Toutefois, les patients phaqes ayant subi une chirurgie de la cataracte et traités à la fluocinolone améliorent leur vision de façon semblable à celle des patients pseudophaques, à 24 mois de traitement.
- L'augmentation de la pression intraoculaire occasionnée par l'implant de fluocinolone est l'effet indésirable le plus préoccupant, car sa morbidité est importante.
- Le comparateur de la fluocinolone est la dexaméthasone, un autre corticostéroïde sous forme d'implant dont le profil d'efficacité et d'innocuité est comparable. En accord avec les lignes directrices canadiennes sur la rétinopathie et la pratique actuelle, l'INESSS est d'avis que la fluocinolone devrait être utilisée seulement lorsque l'usage d'un anti-VEGF n'est plus efficace, plus toléré ou est non indiqué.
- L'implant de fluocinolone ne répond pas à un besoin de santé. Toutefois, l'administration

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

moins fréquente de cet implant par rapport à celui de dexaméthasone peut représenter un avantage pour certains patients, dont ceux pour qui les déplacements fréquents ou l'éloignement des centres de traitement sont une contrainte importante.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un implant de fluocinolone est de 7 770 \$. Sur une période de 36 mois, selon qu'il est administré une ou deux fois, son coût de traitement par œil atteint est de 7 770 ou 15 540 \$. Il est identique ou supérieur à celui de l'implant de dexaméthasone, qui varie de 1 295 à 7 770 \$, pour une à six administrations, respectivement.

Du point de vue pharmacoeconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'implant de fluocinolone en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien, chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur pour le traitement de l'OMD. Cette analyse repose sur les données des études FAME A et B. En complément, le fabricant a soumis une analyse coût-conséquences comparant également l'implant de fluocinolone aux meilleurs soins de soutien.

Pour les patients pseudophaques, ces analyses s'avèrent d'une valeur limitée selon l'INESSS, car il ne considère pas que les soins de soutien constituent un comparateur adéquat à l'implant de fluocinolone. En effet, ces patients peuvent recevoir comme traitement l'implant de dexaméthasone actuellement inscrit sur les listes des médicaments. Bien que la MAenR soumise comporte des limites, les résultats de la comparaison tendent à montrer que ces deux implants sont d'une efficacité similaire. De plus, l'avis des experts appuie ces résultats attestant une comparabilité. En ce qui concerne l'innocuité, notamment en raison d'un effet de classe bien connu des corticostéroïdes, il est jugé probable que le profil d'effets indésirables des deux implants soit semblable, effets consistant principalement en la survenue ou la progression de cataracte ainsi qu'en la hausse de la pression intraoculaire. Ainsi, compte tenu d'une efficacité et d'une innocuité comparables entre l'implant de fluocinolone et celui de dexaméthasone, une analyse de minimisation des coûts est réalisée par l'INESSS pour la population pseudophaque.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le fluocinolone à la dexaméthasone, tous deux en implant, pour le traitement des patients pseudophaques atteints d'œdème maculaire diabétique (INESSS)

Perspective MSSS	Coût de traitement sur 3 ans ^a	
	Implant de fluocinolone	Implant de dexaméthasone
Médicaments		
SCÉNARIO DE BASE ^{b,c}	10 312 \$	5 870 \$
BORNE INFÉRIEURE ^d	7 943 \$	1 468 \$
BORNE SUPÉRIEURE ^e	15 838 \$	8 568 \$

- a Ce coût tient compte du coût des services professionnels du médecin pour son acte d'implantation intra-oculaire de l'implant de médicament (125 \$) et de ceux du pharmacien, ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations tiennent compte d'une moyenne de 1,3 implant de fluocinolone (70 % des patients avec un implant et 30 % avec deux) (FAME A et B) et de 4,1 implants de dexaméthasone, suivant l'étude MEAD (Boyer 2014).
- c La perspective sociétale a un impact marginal sur les résultats. En effet, bien que la fréquence d'administration des deux implants soit différente, l'effet sur la perte de productivité serait faible, car l'implantation pourrait coïncider avec les visites de suivi.
- d Les estimations tiennent compte d'un seul implant de fluocinolone et de dexaméthasone.
- e Les estimations tiennent compte de deux implants de fluocinolone et de six implants de dexaméthasone, soit le nombre maximal attendu d'après la posologie recommandée dans la monographie d'Iluvien^{MC} et d'Ozurdex^{MC}, respectivement.

Ainsi, selon cette analyse de minimisation de coût, le coût de l'implant de fluocinolone est plus élevé que celui de dexaméthasone.

Pour ce qui est de la population phaqué, l'INESSS ne peut pas statuer sur l'efficacité de la fluocinolone. De fait, la modélisation de l'analyse coût-utilité soumise par le fabricant n'intègre pas spécifiquement les données de ce sous-groupe de patients. De plus, elle ne permet pas de tenir compte de l'évolution des patients de l'état phaqué vers celui de pseudophaqué. Toutefois, l'INESSS est conscient du fait que les patients restent transitoirement phaques et que la majorité devient pseudophaqué dans un horizon temporel relativement court; ainsi, ils seront pris en charge rapidement par l'implant de dexaméthasone.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'OMD est une affection répandue et sa prévalence augmente en raison du vieillissement de la population dans les pays industrialisés et de l'alimentation occidentale qui favorise l'apparition du diabète à un plus jeune âge. La déficience visuelle causée par l'OMD entraîne des répercussions importantes sur les plans social et émotionnel. Les personnes aux prises avec cette atteinte perdent leur indépendance, ont moins d'interactions sociales, sont moins aptes au travail et ont de la difficulté à effectuer les activités de la vie quotidienne. Des symptômes dépressifs peuvent également s'ajouter. Au Canada, la baisse de la vision se situe au premier rang des affections importantes pour ce qui est des coûts directs en santé, essentiellement en raison de la perte de productivité. Dans ce contexte, un gain de vision de quelques lettres peut avoir des conséquences importantes sur la qualité de vie des personnes atteintes d'OMD.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'implant de fluocinolone pour le traitement de l'OMD chez les patients ayant déjà reçu un traitement par anti-VEGF. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients couverts par la RAMQ	3 500 000	s. o.
Prévalence estimée sur la première année de l'analyse	20/100 000	s. o.
Augmentation annuelle de la prévalence	■ %	s. o.
Proportion de patients ne répondant pas aux anti-VEGF	■ %	s. o.
Taux de pénétration du marché par les implants de corticostéroïdes	■ %, ■ % et ■ %	s. o.
Nombre de patients pseudophaques admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	82, 86 et 91 ^a
Proportion de patients nécessitant un traitement dans un oeil/deux yeux	■ %/■ %	s. o.
Nombre d'ordonnances d'un implant de corticostéroïde	■, ■ et ■	s. o.
Proportion de patients phaques	s. o.	30 %
Nombre de patients phaques admissibles au traitement (sur 3 ans)	s. o.	35, 37 et 39
Nombre total de patients admissibles (sur 3 ans)	s. o.	117, 123 et 130
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
<i>PATIENTS PSEUDOPHAQUES</i>		
Parts de marché de l'implant de fluocinolone (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	40 %, 60 % et 80 %
Provenance de ses parts de marché	Implant de dexaméthasone	Implant de dexaméthasone
<i>PATIENTS PHAQUES</i>		
Parts de marché de l'implant de fluocinolone (sur 3 ans)	s. o.	40 %, 60 % et 80 %
Provenance de ses parts de marché	s. o.	MSS
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement		
Implant de fluocinolone	■ \$/ordonnance	10 149 \$ ^b
Implant de dexaméthasone	■ \$/ordonnance	5 506 \$ ^b

MSS : Meilleurs soins de soutien; s. o. : Sans objet.

a Estimé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de l'implant de dexaméthasone sur la période comprise entre 2016 et 2019. Il correspond au nombre de patients pseudophaques admissibles au traitement.

b Coût moyen sur 3 ans pour un patient qui commence son traitement à l'année 1. Sur les années 2 et 3, il est plutôt de 8 960 et 4 081 \$, considérant que les patients recevront en moyenne environ 1 et 3 implants de fluocinolone et dexaméthasone, respectivement. Tous ces coûts tiennent compte du coût moyen des services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ pour le remboursement de ■ ordonnances d'implants de fluocinolone.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié certains paramètres, notamment :

- Nombre de patients admissibles au traitement : Le fabricant l'estime à partir d'une approche épidémiologique. L'INESSS l'estime plutôt en faisant une projection à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de l'implant de dexaméthasone sur la période s'échelonnant de 2016 à 2019. De plus, contrairement à ce dernier qui n'a l'indication de remboursement que pour le traitement des patients pseudophaques, l'implant de fluocinolone sera également administré aux patients phaques. D'après les experts consultés, environ 30 % des patients atteints d'OMD seraient phaques. Ces modifications augmentent le nombre de patients à traiter et, par conséquent, l'impact budgétaire.
- Proportion de patients ayant un traitement unilatéral : Le fabricant estime que ■ % des patients auraient une atteinte bilatérale et donc, qu'ils nécessiteraient un traitement des deux yeux. Toutefois, selon la monographie du produit, l'administration bilatérale n'est pas recommandée. Ainsi, l'INESSS retient cette hypothèse dans ses analyses, ce qui diminue l'impact budgétaire.
- Parts de marché : Le fabricant estime que l'implant de fluocinolone irait chercher ■ du marché de l'implant de dexaméthasone. L'INESSS retient des parts de marché moins importantes que celles du fabricant, car l'implant de dexaméthasone est remboursé depuis quelques années et, de fait, connu des cliniciens. De plus, il tient compte d'une prise graduelle de ces parts de marché au cours des années. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Coût moyen de traitement : L'INESSS l'estime à partir des hypothèses retenues dans l'analyse pharmacoéconomique, selon lesquelles, sur un horizon de trois ans, les patients recevraient en moyenne 1,3 implant de fluocinolone et 4,1 implants de dexaméthasone, respectivement. Ces hypothèses reposent sur les données cliniques des études FAME et MEAD. Pour les patients qui commencent un traitement à partir de la deuxième année de l'analyse, il est plutôt considéré qu'ils recevront en moyenne environ 1 et 3 implants de fluocinolone et dexaméthasone, respectivement.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Iluvien^{MC} sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	470 418 \$	478 973 \$	672 399 \$	1 621 790 \$
Nombre de personnes	47	48	67	162 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	290 949 \$	386 086 \$	608 798 \$	1 285 832 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			907 816 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			2 002 695 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Nombre total de patients nouvellement traités.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 25 % des prises de parts de marché de l'implant de fluocinolone dans les trois premières années (30 %, 45 % et 60 %) pour les pseudophaques et pour les phaques.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une moyenne de 2 implants de fluocinolone et de six implants de dexaméthasone sur 3 ans.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, le traitement de 162 patients avec l'implant de fluocinolone engendrerait des coûts additionnels de 1,2 M\$ sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant son inscription sur les listes.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Iluvien^{MC} dans la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique, si certaines conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'implant de fluocinolone à 0,19 mg est cliniquement plus efficace qu'une injection simulée. En effet, la proportion de patients qui présentent un gain de la MAVC d'au moins 15 lettres ainsi qu'une amélioration, bien que très modeste, de la MAVC est plus importante dans le groupe traité à la fluocinolone. De plus, la diminution de l'épaisseur centrale de la rétine est plus importante dans le groupe traité que dans celui recevant l'injection simulée.
- L'augmentation de la pression intraoculaire occasionnée par l'implant de fluocinolone est l'effet indésirable le plus préoccupant, car sa morbidité est importante.
- Le comparateur de la fluocinolone est la dexaméthasone, un autre corticostéroïde sous forme d'implant inscrit sur les listes des médicaments. Leur profil d'efficacité et d'innocuité est comparable.
- En accord avec les lignes directrices canadiennes sur la rétinopathie et la pratique actuelle, l'INESSS est d'avis que la fluocinolone devrait être utilisée seulement lorsque l'usage d'un anti-VEGF n'est plus efficace, plus toléré ou non indiqué.
- L'implant de fluocinolone ne répond pas à un besoin de santé. Toutefois, l'administration moins fréquente de cet implant par rapport à celui de dexaméthasone peut représenter un avantage pour certains patients.
- Comparativement à l'implant de dexaméthasone, l'implant de fluocinolone est une stratégie non efficiente pour la population pseudophaque. Pour les patients phaqes, l'efficacité de l'implant de fluocinolone ne peut être évaluée.
- Des coûts d'environ 1,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription d'Iluvien^{MC} dans la section des médicaments d'exception constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir de l'analyse soumise, chaque réduction du prix de 1 % de l'implant de fluocinolone diminue l'impact budgétaire net de 16 218 \$.

Ozurdex^{MC}

Par souci de cohérence avec les recommandations émises dans les présents travaux, l'INESSS recommande également à la ministre de modifier l'indication reconnue sur les listes des médicaments de l'implant de dexaméthasone, afin qu'elle devienne la suivante :

- ◆ pour le traitement de la déficience visuelle due à un oedème maculaire diabétique chez les patients pseudophaques lorsque le traitement **avec par** un anti-VEGF **n'est pas approprié est inefficace, contre-indiqué ou non toléré**. L'oeil à traiter doit également satisfaire aux 2 critères suivants :
 - acuité visuelle optimale après correction entre 6/15 et 6/60;
 - épaisseur du centre de la rétine supérieure ou égale à 300 µm.

Les autorisations sont accordées pour une durée maximale d'un an, avec un maximum d'un implant par 6 mois par œil.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle mesurée sur l'échelle de Snellen et une stabilisation ou une amélioration de l'œdème maculaire évaluée par une tomographie de cohérence optique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Altomare F, Kherani A, Lovshin J.** Clinical Practice Guidelines Committees – Retinopathy. Can J Diabetes 2018;42(1):S210-6.
- **Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et coll.** Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 2014;121:1904-14.
- **Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et coll.** Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118(4):626-35.
- **Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et coll.** Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 2012;119(10):2125-32.
- **Petrella RJ, Blouin J, Davies B, et coll.** Prevalence, demographics, and treatment characteristics of visual impairment due to diabetic macular edema in a representative Canadian cohort. J Ophthalmol. 2012;2012:159167.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).