

OZURDEX^{MC} – Œdème maculaire consécutif à l'occlusion de la veine centrale de la rétine

FÉVRIER 2012

Marque de commerce : Ozurdex

Dénomination commune : Dexaméthasone

Fabricant : Allergan

Forme : Implant intravitréen

Teneur : 0,7 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Ozurdex^{MC} est un implant intravitréen, constitué d'une matrice de polymère biodégradable contenant 0,7 mg de dexaméthasone, à placer directement dans le segment postérieur de l'œil au moyen d'un applicateur. Il est indiqué pour « le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) ». La monographie du produit mentionne que son effet peut durer jusqu'à six mois. Actuellement, aucun produit ne figure sur les listes de médicaments pour cette indication. Cependant, les produits suivants peuvent parfois être prescrits : le ranibizumab (Lucentis^{MC}), récemment approuvé pour l'indication en cause, ainsi que la triamcinolone injectable (Kenalog-10^{MC}, Kenalog-40^{MC} et leurs versions génériques) et le bevacizumab (Avastin^{MC}), non approuvés par Santé Canada pour l'usage en question. Il s'agit de la première évaluation d'Ozurdex^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études GENEVA (Haller 2010 et 2011) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

La publication de Haller (2010) concerne deux études multicentriques à répartition aléatoire, contrôlées et à double insu, dont les résultats ont été regroupés aux fins d'analyse. Elles visent à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un implant intravitréen de dexaméthasone à celles d'une injection simulée avec un applicateur sans aiguille chez 1 267 patients. Dans l'un des essais, l'objectif principal est le délai avant l'atteinte d'une amélioration de 15 lettres de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au jour 180. Dans l'autre, il consiste en la proportion d'yeux présentant une amélioration de 15 lettres de la MAVC.

Les sujets éprouvaient une perte de vision due à l'œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine (environ 34 %) ou d'une branche de celle-ci (environ 66 %). De plus, l'épaisseur de leur rétine devait être d'au moins 300 µm et leur MAVC devait se situer entre 34 et 68 lettres, selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Les participants, répartis aléatoirement en trois groupes, ont reçu un seul traitement dans l'œil sélectionné, soit un implant de dexaméthasone dosé à 0,7 mg ou à 0,35 mg, soit une injection simulée. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le type d'occlusion. Les essais ont été réalisés à double insu, l'injection et l'évaluation des patients sur six mois étant sous la responsabilité de personnes différentes. Les principaux résultats comparatifs obtenus avec la

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

dose de dexaméthasone approuvée par Santé Canada (0,7 mg) et l'injection simulée sont les suivants :

- le délai pour obtenir un gain de MAVC d'au moins 15 lettres est plus court chez les patients recevant l'implant comparativement à ceux recevant l'injection simulée, et ce, de façon statistiquement significative;
- le taux cumulatif de réponse au traitement est supérieur dans le groupe recevant l'implant, soit 41 % contre 23 % pour le groupe recevant l'injection simulée ($p < 0,001$);
- la proportion de personnes présentant un gain de MAVC d'au moins 15 lettres est semblable dans les deux groupes au jour 180 : 22 % avec l'implant comparativement à 18 % avec l'injection simulée; la proportion de personnes présentant un gain de MAVC d'au moins 15 lettres aux jours 30, 60 et 90 est plus élevée dans le groupe traité avec l'implant comparativement à celui traité avec l'injection simulée ($p < 0,001$);
- les proportions de personnes présentant un gain de MAVC de 10 lettres ou plus jusqu'à 14 lettres ou plus, aux jours 30, 60, 90 et 180, sont plus élevées dans le groupe traité avec l'implant comparativement à celui traité avec l'injection simulée ($p \leq 0,04$), sauf pour la proportion de personnes présentant un gain d'au moins 11 lettres ou plus au jour 180, où la différence est non significative;
- la réduction de l'épaisseur de la rétine avec l'implant est supérieure à celle obtenue avec l'injection simulée au jour 90 (208 μm contre 85 μm , $p < 0,001$) alors qu'elles sont semblables au jour 180.

Une analyse planifiée de sous-groupes a été réalisée pour évaluer l'efficacité d'Ozurdex^{MC} en fonction du type d'occlusion de la veine rétinienne affectant les patients. Les principaux résultats sont les suivants :

- la courbe de la variation de la MAVC moyenne des yeux traités avec l'implant par rapport à la valeur de base, dans les deux sous-groupes, ressemble qualitativement à celle observée dans la population globale de l'étude;
- la MAVC moyenne des yeux traités avec l'injection simulée se détériore tout au long de l'étude en présence d'une occlusion de la veine centrale alors qu'elle s'améliore naturellement jusqu'au jour 60, pour ensuite se stabiliser jusqu'au jour 180, en présence d'une occlusion d'une branche de cette veine;
- la différence entre le gain moyen de MAVC observé dans les groupes recevant l'implant ou l'injection simulée, au pic de l'effet (60 jours), est plus élevée lors d'une occlusion de la veine centrale, soit près de 10 lettres comparativement à environ 5 lettres lors de l'occlusion d'une branche.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables sont plus fréquents avec Ozurdex^{MC}, soit 63 % contre 43 % avec le placebo ($p < 0,001$). La pression intraoculaire est significativement plus élevée avec l'implant à chaque évaluation, sauf au jour 180. La plupart du temps, elle a été traitée avec succès avec des médicaments topiques. Outre la pression intraoculaire, seules la douleur oculaire et la présence de cellules dans la chambre antérieure ont été significativement plus fréquentes dans le groupe traité avec l'implant.

La méthodologie des deux études est jugée adéquate. De l'avis d'experts, les bénéfices d'un traitement sur la MAVC peuvent être cliniquement significatifs pour certains patients dès qu'il y a un gain d'au moins 10 lettres par rapport à la MAVC de base. À cet égard, les résultats sont majoritairement en faveur d'Ozurdex^{MC} aux jours 30, 60 et 90. Par ailleurs, il est connu que plus l'œdème maculaire persiste longtemps, plus les risques de dommages permanents à la rétine

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

augmentent, avec les pertes de la vision qui en découlent. Dans cette perspective, une différence d'efficacité observée dès le 30^e jour en faveur d'Ozurdex^{MC} est jugée bénéfique. L'absence de différence entre les résultats des groupes dans la population globale au jour 180, quant à la réduction de l'épaisseur de la rétine et au nombre de personnes ayant eu une amélioration de 15 lettres ou plus de la MAVC, laisse présager une durée d'action de l'implant plus courte que 6 mois. Il faut cependant souligner qu'environ 50 % des patients ont été évalués pour la dernière fois après 180 jours.

L'analyse des résultats en fonction du diagnostic confirme que la vision d'un certain pourcentage de personnes avec l'occlusion d'une branche de la veine rétinienne peut s'améliorer avec le temps sans traitement, contrairement à la vision de celles qui ont une occlusion de la veine centrale. De fait, la revascularisation et, par conséquent, la régression de l'œdème, sont plus rapides quand une branche est atteinte. L'ampleur des bénéfices du traitement avec Ozurdex^{MC} sur la MAVC est cliniquement significative seulement pour le sous-groupe de sujets avec une occlusion de la veine centrale. Santé Canada a d'ailleurs tenu compte des risques et des bénéfices relatifs à l'usage d'Ozurdex^{MC} en ne l'approuvant que pour ce diagnostic auquel on attribue un pronostic plus sombre.

L'étude de Haller (2011) est une prolongation en phase ouverte des études de la publication de Haller (2010). Toutes les personnes qui ont terminé ces essais à double insu au jour 180 (n = 1 196) étaient éligibles à recevoir un premier ou un second implant de dexaméthasone, dosé à 0,7 mg, si leur MAVC était inférieure à 84 lettres ou si l'épaisseur de leur rétine était supérieure à 250 µm. Enfin, 997 sujets ont participé à cette deuxième phase de traitement d'une durée de 6 mois. L'objectif principal porte sur l'innocuité sur une période de 12 mois d'un traitement avec 1 ou 2 implants de dexaméthasone. Les principaux résultats comparant le traitement avec deux implants et le traitement différé avec un implant administré après l'injection simulée sont les suivants :

- l'incidence des effets indésirables est semblable dans le groupe qui a reçu deux implants et dans celui qui a reçu le traitement différé, à l'exception des cataractes. Elles ont été rapportées dans 29,8 % et 10,5 % des yeux, respectivement (p < 0,001). Il n'y a eu aucun cas d'endophtalmite, la complication la plus redoutée;
- la proportion maximale d'yeux traités avec 2 implants, ayant bénéficié d'une amélioration d'au moins 15 lettres à la MAVC au cours d'une visite, est la même dans la phase ouverte (32 %) que dans la phase à double insu (30 %);
- la variation moyenne de la MAVC obtenue au cours des deux phases dans le groupe traité avec deux implants est toujours supérieure à celle obtenue dans le groupe traité en différé;
- la différence maximale concernant la variation moyenne de la MAVC entre les deux groupes est supérieure durant la phase à double insu (environ 5 lettres) par rapport à celle observée durant la phase ouverte (environ 2 lettres), en présence d'une occlusion d'une branche de la veine rétinienne;
- la différence maximale concernant la variation moyenne de la MAVC entre les deux groupes est supérieure durant la phase à double insu (environ 11 lettres) par rapport à celle observée durant la phase ouverte (environ 4 lettres), en présence d'une occlusion de la veine centrale rétinienne.

Ces résultats confirment que l'efficacité d'un deuxième traitement avec Ozurdex^{MC} est semblable à celle du premier. De plus, ils révèlent qu'un délai de six mois avant l'administration

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

d'Ozurdex^{MC}, en présence d'œdème maculaire, diminue l'amplitude des bénéfices attendus sur la MAVC. Par ailleurs, cette étude entérine les résultats de la publication de Haller (2010), à savoir que l'efficacité d'Ozurdex^{MC} est supérieure en cas d'occlusion de la veine centrale. Toutefois, elle ne nous renseigne pas sur l'intervalle optimal à préconiser entre les traitements d'Ozurdex^{MC}, ni sur son innocuité et le maintien de son efficacité, à plus long terme.

En conclusion, l'INESSS estime qu'Ozurdex^{MC} est efficace pour améliorer l'acuité visuelle et réduire l'œdème maculaire en présence d'une occlusion de la veine rétinienne. En tenant compte cependant de l'ampleur des résultats ventilés en fonction du diagnostic et des effets indésirables rapportés non négligeables, il ne reconnaît la valeur thérapeutique d'Ozurdex^{MC} que pour les patients atteints d'une occlusion de la veine centrale de la rétine. Enfin, en l'absence de données d'efficacité et d'innocuité pour plus de deux implants et au-delà d'un an, il ne peut se prononcer sur la valeur thérapeutique de ce traitement à une fréquence plus élevée ou à plus long terme.

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

Le prix d'un implant d'Ozurdex^{MC} est de 1 295 \$. Son coût annuel, basé sur un maximum de deux implants, est de 2 590 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-utilité non publiée est analysée, dans laquelle Ozurdex^{MC} est comparé à l'absence de traitement afin de déterminer son rendement coût-efficacité pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine. Cette analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov simulant l'évolution de l'acuité visuelle des sujets à travers sept états de santé, dont six états basés sur la MAVC, variant de l'état un (le meilleur), qui correspond à une MAVC d'au moins 69 lettres, à l'état six qui correspond à une MAVC de 38 lettres ou moins (cécité légale) et la mort;
- un horizon temporel à vie;
- des probabilités de transition entre les états de santé et des probabilités d'apparition d'effets indésirables provenant des études de Haller;
- des valeurs d'utilité dérivées d'un questionnaire d'utilité rempli par les patients durant les études de Haller. Ces dernières varient en fonction de l'état de santé et selon que l'œil atteint par l'occlusion de la veine centrale de la rétine est celui avec la meilleure vision ou celui avec la moins bonne vision (l'équation de Sharma est utilisée pour établir les valeurs d'utilité dans l'œil avec la meilleure vision);
- une perspective d'un ministère de la santé, incluant les coûts médicaux directs, soit ceux du médicament, des ressources médicales, du traitement des effets indésirables (pression intraoculaire et cataracte) et des conséquences de la cécité légale, ainsi qu'une perspective sociétale qui inclut des coûts indirects tels ceux associés à la cécité légale et à la perte de productivité due à la procédure d'injection de l'implant;
- une possibilité de recevoir jusqu'à six implants sur une période de trois ans;
- des hypothèses stipulant que 90 % des patients traités le seront dans l'œil avec la pire vision, que l'acuité visuelle des patients demeurera stable après trois ans et que l'œdème maculaire d'une certaine proportion de patients traités sera résolu.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratios coût-utilité différentiels d'Ozurdex^{MC} comparativement à l'absence de traitement pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine

Ozurdex ^{MC} comparativement à	Fabricant			INESSS
	QALY différentiel	Coûts différentiels	Ratio coût-utilité différentiel	Ratio coût-utilité différentiel
PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ – HORIZON À VIE				
Absence de traitement	■	■	■ \$/QALY gagné	53 221 \$/QALY gagné
PERSPECTIVE SOCIÉTALE – HORIZON À VIE				
Absence de traitement	■	■	■ \$/QALY gagné	45 385 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministe : De ■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné Probabiliste : La probabilité est d'environ ■ que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné.			52 175 \$/QALY gagné à 81 708 \$/QALY gagné

nd Résultat non disponible

Le type d'analyse retenu est considéré comme pertinent. Toutefois, cette analyse présente certaines limites. D'une part, les valeurs d'utilité retenues pour l'œil avec la meilleure vision crée de l'incertitude sur les QALY gagnés. Néanmoins, les valeurs d'utilité obtenues sont jugées conservatrices. D'autre part, en fonction de ce qui a été reconnu dans l'appréciation de la valeur thérapeutique, le maximum d'injections d'Ozurdex^{MC} doit être de deux par patient. Le modèle est donc modifié pour refléter ce changement. Pour ce qui est du pourcentage de patients traités dans l'œil avec la meilleure vision, l'INESSS a privilégié celui observé dans les études de Haller, qui était de 97 %. Ce paramètre a un effet important sur le ratio, car les valeurs d'utilité sont plus faibles chez les patients traités dans l'œil avec la meilleure vision et le gain d'utilité est plus important entre les états de santé chez ceux-ci. Finalement, le nombre de tomographies chez les patients recevant le traitement d'Ozurdex^{MC} est jugé sous-estimé, tandis que les coûts liés à la perte de productivité due à la procédure ont été reconsidérés à la baisse.

Les coûts indirects retenus dans cette analyse sont jugés adéquats. La perspective sociétale a donc été retenue. Ainsi, selon les hypothèses considérées, le ratio coût-utilité obtenu reste dans des limites acceptables. Les analyses de sensibilité démontrent qu'il y a quand même de l'incertitude dans les ratios générés par le modèle, toutefois l'INESSS demeure confortable avec ces résultats. Par conséquent, il est d'avis qu'Ozurdex^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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'occlusion de la veine centrale de la rétine est un problème qui augmente avec l'âge. Lorsque l'œdème maculaire qui peut en résulter persiste longtemps, des hémorragies intravitréennes peuvent survenir à cause d'une néovascularisation. Sans traitement efficace, la vision des personnes atteintes peut se détériorer jusqu'à la cécité légale et même davantage dans plus de 50 % des cas. Les personnes qui en sont touchées voient leur qualité de vie grandement affectée. La diminution de la vision peut s'accompagner de la perte du permis de conduire,

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

d'une diminution de l'autonomie et d'un risque accru de chute. Ces conséquences sont majeures pour la personne atteinte et sa famille. Elles ont également des répercussions importantes sur la population et les autres composantes du système de santé.

L'analyse d'impact budgétaire présentée est basée sur la prévalence et l'incidence de l'occlusion de la veine centrale de la rétine, appliquée à la population de personnes de 40 ans ou plus assurées au régime public d'assurance médicaments du Québec. Il est supposé que █ des patients atteints de cette pathologie consulteraient un ophtalmologiste et que parmi ceux-ci █ devraient recevoir un traitement. Ozurdex^{MC} serait utilisé jusqu'à █, injectés à des intervalles de six mois. Le fabricant estime que █ des patients traités avec Ozurdex^{MC} recevraient un deuxième traitement, que █. Il est prévu que █ des patients éligibles à un traitement recevraient Ozurdex^{MC} dans la première année suivant son inscription et que ce pourcentage augmenterait à █ la deuxième année et à █ la troisième année.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Ozurdex^{MC} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	█	█	█	█
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans : de █ à █			
INESSS ^b	RAMQ	670 357 \$	135 702 \$	166 758 \$	972 817 \$

a Estimation excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

b Estimation tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 \$

En tenant compte des données cliniques examinées, l'INESSS n'a considéré que la possibilité de deux traitements par patient dans son analyse et a ramené le pourcentage de patients recevant un deuxième traitement à 85,7 %, comme il est observé dans les études cliniques. De plus, le nombre de personnes assurées au régime public d'assurance médicaments a été corrigé selon les statistiques de la RAMQ pour l'année 2010. Ainsi, l'INESSS estime que l'inscription d'Ozurdex^{MC} sur la Liste de médicaments générera des coûts supplémentaires d'environ 1 M\$ pour trois ans.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout d'Ozurdex^{MC} sur les listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

- ◆ pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine.

L'autorisation est accordée pour un traitement d'une durée maximale d'un an, avec un maximum de deux implants par œil atteint.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Haller JA, Bandello F, Belfort R, et coll.** Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117(6):1134-46.
- **Haller JA, Bandello F, Belfort R, et coll.** Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011 [En ligne. Page publiée le 15 juillet 2011] DOI :10.1016/j.optha.2011.05.014.

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

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).