

VERKAZIA^{MC} – Kératoconjonctivite vernale

Avis transmis à la ministre en décembre 2019

Marque de commerce : Verkazia

Dénomination commune : Cyclosporine

Fabricant : Santen

Forme : Solution ophtalmique

Teneur : 0,1 %

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 Verkazia^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la kératoconjonctivite vernale (KCV) grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de la kératoconjonctivite vernale grave.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La cyclosporine en émulsion ophtalmique est un immunomodulateur topique aux effets anti-inflammatoires. Elle est indiquée pour le traitement de la kératoconjonctivite vernale grave chez les enfants âgés de 4 ans jusqu'à l'adolescence (12 à 18 ans). Il s'agit de la première évaluation de Verkazia^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La KCV grave est une affection caractérisée par une inflammation de la conjonctive et de la cornée. Selon les experts consultés, elle est habituellement de récurrence saisonnière, du printemps à la mi-automne, mais peut être perannuelle chez environ 30 % des patients au Québec. Le nombre d'enfants et d'adolescents atteints serait actuellement d'environ 100 patients. L'étiologie de cette condition est mal définie, mais des médiateurs allergiques et inflammatoires de même que des facteurs génétiques et environnementaux semblent en cause. La KCV grave est caractérisée par un écoulement

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).

muqueux, des démangeaisons intenses, de la photophobie, une sensation de corps étranger ainsi que de possibles dommages à la cornée. En l'absence de traitement, la KCV grave peut mener ultimement à une perte de la vision. Cette maladie touche principalement les jeunes garçons âgés de 6 à 9 ans et l'incidence diminue fortement vers l'âge de 15 ans. Actuellement, le diagnostic de la KCV grave repose principalement sur la quantité et la grosseur des papilles qui sont la plupart du temps géantes. L'importance de la kératite est également prise en compte en calculant le nombre d'érosions cornéennes (Bermond-Gignac 2007).

Il n'existe pas de médicament spécifique pour traiter la KCV. Le traitement actuel consiste en l'usage d'antihistaminiques (anti-H₁) ophtalmiques deux fois par jour (BID), associés à des larmes artificielles utilisées quatre à cinq fois par jour. Ces produits ne sont pas inscrits sur les listes des médicaments. Selon la gravité des symptômes, un corticostéroïde ophtalmique est ajouté BID à quatre fois par jour (QID) pendant une courte période de temps afin de limiter la survenue d'effets indésirables importants. En effet, l'usage de corticostéroïdes nécessite un suivi strict afin de détecter des complications potentiellement importantes telles une augmentation de la pression intraoculaire qui pourrait altérer de façon permanente la vision ou le développement de cataracte. En l'absence d'amélioration après une à trois semaines de traitement, la cyclosporine 0,05 % (Restasis^{MC}), produit non inscrit sur les listes des médicaments, peut être administrée comme thérapie de dernier recours. Le but de cet ajout est non seulement de mieux contrôler la KCV grave, mais aussi de diminuer ou d'éviter le recours à des corticostéroïdes ophtalmiques. Les stabilisateurs de la membrane du mastocyte, tels que le cromoglycate sodique (pms-Sodium cromoglycate^{MC} ou Rhinaris CS Anti-allergique^{MC}) sont peu utilisés, car leur début d'action est lent et leur efficacité faible. À noter que les magistrales de cyclosporine aux teneurs de 1 % et de 2 %, qui sont inscrites sur les listes des médicaments à la section des magistrales, ne sont pas utilisées pour le traitement de KCV grave. En effet, les cliniciens préfèrent utiliser une dose plus faible disponible, 0,05 %, afin de limiter la survenue d'effets indésirables systémiques.

Besoin de santé

La KCV grave peut affecter la vie quotidienne des patients à plusieurs niveaux : familial, scolaire ou social. Dans les milieux scolaires, les démangeaisons et les douleurs oculaires sont souvent confondues avec une conjonctivite infectieuse, ce qui peut amener les enfants à être retirés régulièrement de l'école par mesure préventive. Ceci peut nuire à leur développement. De plus, des lésions causées par la KCV peuvent ulcérer la cornée et affecter l'acuité visuelle de façon permanente. Ainsi, des traitements sécuritaires, efficaces et dont l'administration va réduire l'usage d'autres solutions ophtalmiques telles les corticostéroïdes, sont nécessaires pour combler le besoin de santé de traitement des patients atteints de cette maladie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude VEKTIS (Leonardi 2019) et les données préliminaires à long terme de cette étude sous forme d'une présentation orale (Leonardi 2018) accompagnée d'un manuscrit soumis pour publication sont considérés.

L'étude VEKTIS est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de quatre mois. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une émulsion ophtalmique de cyclosporine à la teneur de 0,1 % par rapport à celles d'un véhicule utilisé à titre de placebo chez 169 enfants ou adolescents atteints de KCV grave. Les patients ont été répartis en trois groupes pour

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).
--

recevoir la cyclosporine à raison d'une goutte QID ou BID ou une goutte du placebo QID. Une phase de suivi à devis ouvert de huit mois avait pour but d'évaluer l'innocuité du traitement. Les sujets devaient être âgés d'au moins 4 ans, mais de moins de 18 ans, et présenter un score de 3 ou 4 sur l'échelle Bonini qui évalue la quantité et la grosseur des papilles. De plus, le nombre d'érosions cornéennes au test de coloration à la fluorescéine (*Corneal fluorescein staining, CFS*) mesuré selon l'échelle d'Oxford modifiée devaient correspondre à un score de 4 ou 5. La gravité sur l'échelle visuelle analogue (*Visual analog scale, VAS*) devait répondre à un score d'au moins 60 mm sur 100 mm. Les patients devaient aussi répondre à un questionnaire sur la qualité de vie, le questionnaire QUICK. Finalement, dans l'année précédente, les patients devaient avoir présenté au moins un épisode de KCV. L'évaluation des participants avait lieu mensuellement pendant les quatre mois de l'étude. Les investigateurs pouvaient prescrire comme thérapie de secours la dexaméthasone en gouttes ophtalmiques à la teneur de 0,1 %, en fonction de critères définis. L'analyse a été réalisée d'après un modèle mixte de mesures répétées selon une séquence hiérarchique prédéfinie pour les deux posologies du paramètre d'évaluation principal, avec un seuil de signification statistique de $p \leq 0,025$. Plusieurs analyses secondaires ou de sous-groupes sont prédéfinies. Toutefois, ces résultats ne sont pas ajustés pour la multiplicité des analyses. Ainsi, les résultats de ces analyses sont exploratoires et ne permettent de tirer de conclusions.

Le paramètre principal de l'évaluation est un paramètre composé incluant l'évaluation de la kératite selon l'échelle modifiée d'Oxford (CFS), le nombre de recours à la thérapie de secours et l'occurrence d'ulcérations cornéennes. Les principaux résultats selon l'ensemble d'analyse intégrale 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 VEKTIS (Leonardi 2019)

Paramètre d'évaluation ^a	Cyclosporine QID ^b (n = 56)	Différence ^c (IC95 %)	Cyclosporine BID ^b (n = 54)	Différence ^d (IC95 %)	Placebo (n = 58)
Score d'efficacité composé ^e	2,06	0,76 (0,26 à 1,27)	1,93	0,67 (0,16 à 1,18)	1,34
Score CFS ^f	nd	0,52 (0,11 à 0,94)	nd	0,53 (0,11 à 0,94)	nd
Médication de secours ^g	nd	0,22 (0,07 à 0,37)	nd	0,15 (0,00 à 0,30)	nd
Nombre d'ulcères ^h	nd	0,001 (-0,04 à 0,04)	nd	0,003 (-0,03 à 0,04)	nd

BID : Deux fois par jour; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; QID : Quatre fois par jour.

a Les paramètres sont exprimés par la moyenne des moindres carrés des résultats mensuels sur quatre mois par rapport aux valeurs de base.

b La posologie QID correspond à celle recommandée pour le traitement initial de la KCV. La posologie BID est reconnue comme traitement de maintien lorsque les signes et les symptômes sont adéquatement contrôlés.

c Différence entre la cyclosporine QID et le placebo.

d Différence entre la cyclosporine BID et le placebo.

e Il est défini par la moyenne des moindres carrés des scores obtenus à chacune des quatre visites mensuelles. L'efficacité est évaluée chaque mois et comparée à celle de base en utilisant un critère composé calculé comme suit : score du patient au mois x = score à l'échelle d'Oxford modifiée de base – score échelle Oxford modifiée au mois x auquel on soustrait une valeur égale à 1 pour l'usage d'un médicament de secours (maximum de deux traitements entre deux visites mensuelles) et une valeur égale à 1 si occurrence d'une ulcération de la cornée.

f Le test à la fluorescéine (*Corneal fluorescein staining*, CFS) permet de visualiser la gravité de la kératite. Celle-ci est quantifiée à l'aide du score d'Oxford modifiée qui utilise six degrés de sévérité exprimés sur une échelle logarithmique.

g Le traitement de secours consiste en l'usage de gouttes ophtalmiques de dexaméthasone 0,1 % QID pendant cinq jours. Un maximum de deux traitements est permis entre chaque visite mensuelle.

h Ulcération de la cornée.

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

- Le devis de cette étude est de bonne qualité et sa méthodologie est adéquate.
- Cependant, certaines caractéristiques de base diffèrent entre les groupes. Le pourcentage de patients atteints de KCV saisonnière est plus élevé dans le groupe traité par la cyclosporine QID (52 %) que dans le groupe placebo (36 %). Idéalement, une analyse de sous-groupes aurait permis de connaître l'impact du statut allergique des patients sur les résultats.
- La proportion de patients qui présentent un score CFS initial de grade 5 diffère également. Elle est d'environ 25 % dans le groupe recevant la cyclosporine QID, mais seulement de 9 % chez ceux recevant ce traitement BID et de 7 % dans le groupe placebo. Toutefois, les experts considèrent que ces différences n'avantagent pas nécessairement le groupe traité avec la cyclosporine QID.
- L'étude est composée majoritairement de garçons caucasiens âgés en moyenne de 9 ans atteints de KCV grave. Cette population correspond à celle d'intérêt au Québec.
- La posologie QID correspond à celle recommandée pour le traitement initial de la KCV. La posologie BID est reconnue comme traitement de maintien lorsque les signes et les symptômes sont adéquatement contrôlés.
- La durée de l'étude de quatre mois est courte, car la période des allergies est de six mois au Québec. Néanmoins, elle est jugée acceptable.
- La grande majorité des patients n'avait pas reçu d'antihistaminique (anti-H₁) ophtalmique, ce qui ne correspond pas à la pratique clinique québécoise. Néanmoins, les experts considèrent que ce

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).

biais de sélection n'empêche pas l'extrapolation des résultats à la population qui sera traitée. Selon des analyses exploratoires de sous-groupes, l'effet de la cyclosporine serait indépendant des autres traitements reçus.

- Le choix du véhicule de Verkazia^{MC} comme placebo est adéquat puisqu'aucun traitement spécifique pour traiter la KCV n'est inscrit sur les listes des médicaments.
- La comparaison avec le véhicule permet de préserver l'insu.
- La comparaison avec le véhicule prend en compte l'effet lubrifiant des gouttes du véhicule sur la maladie.
- Bien que le paramètre composé ne soit ni validé, ni utilisé en clinique, il intègre des composantes jugées pertinentes selon les experts. En effet, le test de coloration à la CFS qui permet d'évaluer les signes et les symptômes de tous les types de kératite est utilisé régulièrement par les cliniciens.
- Le questionnaire QUICK est validé pour le traitement de la KCV, mais il n'est pas utilisé dans la pratique clinique au Québec.

Les résultats démontrent que la cyclosporine QID ou en traitement de maintien, BID, améliore davantage le score du paramètre d'efficacité composé que le placebo. Le principal responsable de l'ampleur de l'effet du traitement sur ce score est la diminution de la gravité de la kératite, évaluée par le score CFS. En effet, peu de patients ont eu recours à la médication de secours ou ont présenté une ulcération de la cornée. Certaines incertitudes demeurent puisque le paramètre composé n'est ni validé, ni utilisé en clinique. Par conséquent, il n'existe pas de seuil de pertinence clinique permettant de l'apprécier. Selon les experts consultés, l'ampleur des différences observées entre les groupes traités avec la cyclosporine et le placebo sur ce paramètre est jugée cliniquement significative.

Les effets secondaires sont locaux et transitoires. Ils consistent principalement en une douleur ou une démangeaison au moment de l'instillation des gouttes. L'incidence de cette douleur semble plus importante dans le groupe traité avec la cyclosporine QID (11 %) que dans celui traité BID (6 %) ou dans le groupe placebo (3 %). Par contre, les démangeaisons semblent moins présentes dans le groupe recevant la cyclosporine QID (2 %) que BID (4 %) ou recevant le placebo (3 %). Finalement, les abandons sont moins fréquents dans le groupe recevant la cyclosporine QID (11 %) que BID (20 %) ou dans le groupe placebo (16 %). La principale raison évoquée est le manque d'efficacité. Aucun abandon associé aux effets indésirables liés au traitement n'est signalé.

Données préliminaires de la prolongation de l'étude VEKTIS

Parmi les patients qui ont terminé l'étude VEKTIS, 142 ont intégré l'étude ouverte de prolongation d'une durée de huit mois. Les patients qui recevaient le placebo ont été répartis entre les groupes traités avec la cyclosporine QID ou BID. Le paramètre d'évaluation principal de cette prolongation est l'innocuité. La nature et la fréquence des principaux effets indésirables étaient semblables à celles observées dans l'étude principale. Toutefois, un patient traité avec la dose la plus élevée a abandonné l'étude en raison de la douleur lors de l'instillation des gouttes de cyclosporine. Les résultats d'efficacité montrent que la réduction du score CFS observée après quatre mois de traitement s'est maintenue dans les deux groupes recevant la cyclosporine. En effet, à la fin de la période de prolongation, le score CFS est demeuré semblable dans les deux groupes traités.

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).

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens qu'il a consultés.

Actuellement, le diagnostic de la KCV repose, entre autres, sur la quantité et la grosseur des papilles qui sont la plupart du temps géantes. Les cliniciens n'utilisent pas d'échelle spécifique pour faire le diagnostic. La sévérité de la maladie est gradée de façon subjective de 1+ (forme la moins sévère) à 4+ (forme la plus sévère). Ce diagnostic est accompagné d'un examen de l'état de la cornée et de l'acuité visuelle. Le traitement actuel repose sur l'usage de diverses gouttes ophtalmiques. Les cliniciens aimeraient avoir accès à la cyclosporine en solution ophtalmique plus facilement afin de diminuer ou d'éviter le recours aux corticostéroïdes ophtalmiques dont le profil d'innocuité est préoccupant, mais aussi d'éviter le recours aux demandes de patients d'exception pour la prescription de cyclosporine à 0,1 %. Les cliniciens espèrent également diminuer le nombre total de gouttes ophtalmiques, peu importe l'ingrédient actif, car leur application est souvent désagréable.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de la Fondation des aveugles du Québec. Celle-ci appuie favorablement l'inscription de Verkazia^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la KCV grave pour la population à l'étude. Il est mentionné que la prévention de la cécité est au cœur des préoccupations de cette fondation. Le manque d'accès à certains traitements, surtout dans le cas de maladies rares, prive les patients de traitements appropriés. Il s'agit, ici, d'enfants aux prises avec une maladie qui peut entraîner une détérioration permanente de la vision si elle n'est pas traitée adéquatement.

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 Verkazia^{MC} est démontrée pour le traitement de la KCV grave.

Motifs de la position unanime

- Les résultats démontrent que la cyclosporine en solution ophtalmique à la teneur de 0,1 % améliore davantage le score du paramètre d'efficacité composé que le placebo. Ce résultat est principalement lié à la diminution de la gravité de la kératite, évalué par le score CFS.
- Les effets indésirables du médicament sont locaux et transitoires. Ils consistent principalement en une douleur ou une démangeaison lors de l'instillation des gouttes.
- La cyclosporine en solution ophtalmique à 0,1 % pourrait combler un besoin de santé puisqu'il s'agit d'un traitement efficace pour diminuer les signes et symptômes de la KCV grave et son usage est sécuritaire. De plus, selon l'avis d'experts, elle permettrait de limiter l'usage des corticostéroïdes ophtalmiques qui peuvent entraîner des effets indésirables graves tels que la formation de cataracte et augmenter la pression intraoculaire.

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

Le prix de vente garanti d'une boîte contenant 30 flacons, dont chacun contient 0,3 ml de cyclosporine à la teneur de 0,1 %, est de 110 \$. Chaque flacon à dose unique contient une quantité suffisante de

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).

cyclosporine pour traiter les deux yeux. Le coût mensuel de traitement, à la dose recommandée d'une goutte QID, est de 440 \$. La dose peut être réduite à une goutte BID une fois que les signes et les symptômes sont adéquatement contrôlés. Le coût de traitement mensuel est alors de 220 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de la cyclosporine à la teneur de 0,1 % administrée QID, en ajout au standard de soins, comparativement au standard de soins utilisé seul pour le traitement de la KCV grave chez les enfants de 4 ans jusqu'à l'âge adulte. Cette analyse :

- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude VEKTIS. Les principaux paramètres cliniques incorporés sont les domaines « symptômes » et « activités quotidiennes » du questionnaire QUICK;
- inclut des valeurs d'utilité de la population générale selon l'âge provenant de l'étude canadienne de Guertin (2018). Des décrets d'utilité sont appliqués à ces valeurs pour tenir compte des conséquences de la maladie et de ses répercussions sur les activités quotidiennes. Le décrement lié aux symptômes de KCV grave repose sur le score moyen mesuré à l'aide du questionnaire QUICK et sur un décrement associé à la maladie des yeux secs graves, observé dans l'étude de Schiffman (2003). Ce dernier est supposé capter l'effet maximal des symptômes de la KCV grave. Le décrement lié aux activités quotidiennes altérées par la KCV est quant à lui dérivé d'un décrement associé à la dépression modérée, provenant de l'étude de Sapin (2004).

Selon l'INESSS, les conclusions de cette analyse ne peuvent pas être retenues pour les raisons suivantes :

- Principaux paramètres modélisés : Les analyses statistiques de l'étude VEKTIS associées aux deux domaines du questionnaire QUICK sont exploratoires et génératrices d'hypothèses. De plus, aucune étude ne démontre qu'il existe une corrélation bien établie entre le score CFS, qui s'approche le plus de ce qui est fait en clinique, et ces deux domaines du questionnaire. Finalement, peu d'études scientifiques l'ont employé au cours des dernières années et le seuil de significativité clinique n'est pas établi. Ainsi, l'impact clinique d'une variation du score mesuré à l'aide du questionnaire QUICK est incertain. Une modélisation basée sur le score CFS, qui constitue par ailleurs l'élément qui s'est le plus amélioré dans le paramètre composé primaire de l'étude VEKTIS en faveur du médicament évalué, aurait été préférable.
- Décrets d'utilité: La méthode retenue pour mesurer les décrets d'utilité repose sur de nombreuses hypothèses pour lesquelles l'INESSS n'est pas en mesure d'en apprécier la validité. De plus, utiliser un décrement d'utilité mesuré sur une cohorte atteinte d'une dépression modérée semble hasardeux. En effet, la KCV et la dépression modérée sont des maladies dont les manifestations sont différentes et il est impossible d'affirmer que ce décrement capture de façon valide les conséquences de la KCV sur les activités quotidiennes des patients.

Néanmoins, l'INESSS reconnaît que la cyclosporine à la teneur de 0,1 % a un effet bénéfique sur le score CFS. Sur la base de l'étude VEKTIS, il a réalisé une analyse coût-conséquences comparant le médicament à l'étude au placebo, tous deux en ajout au standard de soins. Dans l'étude VEKTIS, le standard de soins est constitué de gouttes lubrifiantes et, à l'occasion, d'un corticostéroïde en solution ophtalmique, ce qui est cohérent avec la pratique clinique au Québec.

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 coût-conséquences comparant la cyclosporine à la teneur de 0,1 % au placebo, tous deux en ajout au standard de soins, pour le traitement de la KCV grave chez les enfants et les adolescents (INESSS)

	Cyclosporine QID en ajout au standard de soins	Placebo en ajout au standard de soins
DONNÉES CLINIQUES		
Efficacité	Diminution d'un stade selon l'échelle modifiée d'Oxford ^a . L'acuité visuelle des patients pourrait être améliorée.	
<i>Efficacité à l'avantage de la cyclosporine.</i>		
Innocuité		
Kératite ulcéreuse	7 %	5,2 %
Leucome cornéen	3,5 %	1,7 %
Sensation de corps étrangers	3,5 %	0 %
Douleur au site d'instillation	10,5 %	3,4 %
<i>Profil d'effets indésirables de la cyclosporine acceptable.</i>		
MODALITÉS DE TRAITEMENT		
Modalité d'administration	Une goutte QID dans chaque œil et possibilité de réduire à une goutte BID lorsque les symptômes sont adéquatement contrôlés.	s. o.
<i>Posologie QID de la cyclosporine peu pratique.</i>		
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coût de traitement ^b pour 6 mois (atteinte saisonnière) ^c	2 733 \$	0 \$
Coût de traitement ^b pour 12 mois (atteinte perannuelle) ^d	5 466 \$	
<i>Cyclosporine plus coûteuse.</i>		

BID : Deux fois par jour; KCV : Kératoconjonctivite vernale; QID : Quatre fois par jour; s. o. : Sans objet.

- a Cette diminution est expliquée par une amélioration cliniquement significative du score CFS (*Corneal fluorescein staining*) de 0,52 par rapport au placebo. Ce paramètre permet de visualiser la gravité de la kératite et cette dernière est quantifiée à l'aide du score d'Oxford modifié qui utilise six degrés de sévérité exprimés sur une échelle logarithmique.
- b Le coût inclut celui d'acquisition du médicament, des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste. L'observance a été considérée et estimée à partir des données de l'étude VEKTIS, mesurée en pourcentage du nombre de gouttes utilisées par rapport à celui anticipé. De plus, des hypothèses ont été posées par l'INESSS. Sa valeur serait autour de 94 %, mais elle pourrait être moins élevée dans un contexte de vie réelle.
- c Au Québec, les patients avec une atteinte saisonnière, qui correspondent à la majorité des patients atteints de KCV (70 % d'entre eux selon l'avis d'experts), sont généralement traités pendant six mois par année. Notons que si le patient utilisait une posologie BID à partir du 3^e mois, le coût de traitement serait inférieur (1 838 \$).
- d Cette estimation est effectuée chez les patients atteints d'une KCV perannuelle. Notons que si le patient utilisait une posologie BID à partir du 3^e mois, le coût de traitement serait inférieur (3 229 \$). Notons que ce coût serait moins élevé pour les années subséquentes.

Il ressort de cette analyse que la cyclosporine à la teneur de 0,1 % diminue la kératite d'un stade selon l'échelle modifiée d'Oxford par rapport au placebo tout en ayant un profil d'innocuité acceptable. Toutefois, cette option est plus coûteuse que le standard de soins utilisé seul.

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).

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)

La KCV grave est une affection rare qui affecte principalement les garçons prépubères. Les signes et les symptômes de cette maladie sont invalidants et peuvent mener, chez certains, à une altération permanente de la vision. À l'école, le prurit et la sensibilité des yeux sont souvent confondus avec des infections oculaires; les enfants manquent alors des jours de classe et des activités parascolaires, ce qui peut affecter les relations sociales et entraîner des difficultés d'apprentissage scolaire, en particulier pendant les mois de printemps qui ont tendance à coïncider avec les examens de fin d'année. Les jours de classe perdus imposent également un fardeau aux parents qui doivent s'absenter du travail pour se rendre à des rendez-vous médicaux et ceux-ci doivent appliquer plusieurs fois par jour des gouttes dans les yeux de leurs enfants qui sont souvent trop jeunes pour se les appliquer. De plus, des corticostéroïdes ophtalmiques sont souvent utilisés. Leur usage doit être limité afin d'éviter des complications potentiellement importantes telles le développement d'une cataracte nécessitant une chirurgie ou une augmentation de la pression intraoculaire qui pourrait altérer de façon permanente la vision. Dans ce contexte, un traitement visant à réduire les symptômes et les complications de la KCV grave ainsi que le recours à des corticostéroïdes ophtalmiques peut avoir des conséquences bénéfiques sur la qualité de vie des personnes atteintes et de leurs proches aidants ainsi que sur le système de santé.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de la cyclosporine à la teneur de 0,1 % pour le traitement de la KCV grave chez les enfants et les adolescents. 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.

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).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients atteints de KCV grave (3 ans)	682, 688 et 693	101, 102 et 103
Proportion de patients assurés avec la RAMQ	█ %	28,4 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	█, █ et █	29, 29 et 29
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de la cyclosporine 0,1 % (3 ans)	█ %, █ % et █ %	14 %, 42 % et 60 %
Principale provenance de ces parts de marché	Absence de traitement	Absence de traitement
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Proportion de patients avec une atteinte saisonnière/perannuelle	█ %/█ %	70 %/30 %
Durée moyenne de traitement par année	█ jours ^a	237 jours ^a
Observance au traitement	s. o.	94 % ^b
Coût annuel moyen de la cyclosporine 0,1 %	█ \$ ^c	3 552 \$ ^d

KCV : Kératoconjonctivite vernale; s. o. : Sans objet.

- a Cette valeur pondérée est calculée en tenant compte de l'utilisation saisonnière et perannuelle de la cyclosporine 0,1 %.
- b Ce paramètre a été estimé à partir des données d'observance mesurée en pourcentage du nombre de gouttes utilisé par rapport à celui anticipé dans l'étude VEKTIS. De plus, des hypothèses ont été posées par l'INESSS. Notons que ce pourcentage sera potentiellement plus faible dans un contexte de vie réelle.
- c Le coût annuel exclut celui des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Le coût annuel inclut celui des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de █ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de █ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de patients atteints de la KCV grave : Le nombre estimé par le fabricant apparaît très élevé selon les experts consultés. Afin de pallier le manque de données épidémiologiques canadiennes, des ophtalmologistes québécois traitant cette maladie ont été interrogés pour estimer la taille de la population visée par le traitement. Bien qu'une incertitude demeure sur le nombre de patients atteints au Québec, il serait beaucoup plus petit que celui chiffré par le fabricant. Cette modification diminue fortement l'impact budgétaire.
- Proportion de patients assurés avec la RAMQ : Sur la base de l'outil de recherche de l'information statistique de la RAMQ, cette proportion chez les enfants et les adolescents serait plutôt de 28 %. Ce changement réduit les coûts.
- Proportion de patients avec une maladie perannuelle : Au Québec, une minorité de patients (soit environ 30 %) ont une KCV perannuelle, ce qui est inférieur au pourcentage supposé par le fabricant. Ainsi, la durée moyenne de traitement par année sera moindre dans l'analyse de l'INESSS. Ce changement diminue l'impact budgétaire.

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).

Impacts budgétaires de l'inscription de Verkazia^{MC} à la *Liste des médicaments* pour le traitement de la KCV grave chez les enfants et les adolescents

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	13 121 \$	39 694 \$	57 180 \$	109 995 \$
Nombre de personnes	4	12	17	17 ^b
IMPACT NET				
RAMQ ^c	14 242 \$	43 086 \$	62 066 \$	119 394 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			41 313 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			186 554 \$

KCV : Kératoconjonctivite vernale.

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- 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'un nombre de patients atteints de KVC grave moins important de 25 % (76, 76 et 77), des parts de marché moins importantes de 25 % (11 %, 32 % et 45 %) et d'une posologie BID à partir du troisième mois de traitement.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre de patients atteints de KVC grave plus important de 25 % (127, 127 et 128) et des parts de marché plus importantes de 25 % (18 %, 53 % et 75 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 119 394 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de la cyclosporine à la teneur de 0,1 %. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 17 patients seraient traités au cours de ces années.

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 que Verkazia^{MC} représente une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes des médicaments pour le traitement de la KCV grave, si une mesure d'atténuation du fardeau économique est mise en place. De plus, seule une indication reconnue pour la forme grave s'avère un choix responsable.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats démontrent que la cyclosporine en solution ophtalmique à la teneur de 0,1 % améliore davantage le score du paramètre d'efficacité composé que le placebo. Ce résultat est principalement lié à la diminution de la gravité de la kératite, évalué par le score CFS.
- La cyclosporine en solution ophtalmique à la teneur de 0,1 % pourrait combler un besoin de santé pour diminuer les signes et symptômes de la kératite. Selon l'avis des experts, son usage plus sécuritaire que celui des corticostéroïdes pourrait diminuer leur usage.
- Considérant que l'impact clinique d'une variation du score, mesurée à l'aide du questionnaire QUICK, est incertain et qu'il s'agit du principal paramètre modélisé dans l'analyse pharmacoéconomique, il est difficile d'apprécier convenablement l'efficacité de la

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).

cyclosporine à la teneur de 0,1 %. L'analyse coût-conséquences effectuée met en lumière certaines différences entre ce médicament et le placebo, tous deux en ajout au standard de soins, notamment au regard de la diminution d'un stade selon l'échelle modifiée d'Oxford. L'INESSS ne peut affirmer que cet avantage compense son coût de traitement plus élevé.

- Son inscription entraînerait des coûts additionnels sur trois ans d'environ 119 000 \$ sur le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Verkazia^{MC} pour le traitement de la kératoconjonctivite vernale grave constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage est encadré par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si une mesure d'atténuation du fardeau économique est mise en place.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix de la cyclosporine à la teneur de 0,1 % réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 1 171 \$.
- Étant donné l'absence de traitement inscrit sur la *Liste des médicaments*, certains ophtalmologistes prescrivent Restasis^{MC}, qui est de la cyclosporine ophtalmique à la teneur de 0,05 %. Ce produit peut être remboursé par le biais de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Lors de l'évaluation de ce médicament par l'INESSS en [2012](#) pour la sécheresse oculaire, son coût de traitement annuel avait été établi à 2 280 \$, soit 190 \$ par mois. Bien que sa teneur soit différente à celle du médicament évalué, son coût de traitement est moins élevé que celui de la cyclosporine à la teneur de 0,1 %, qui est de 440 \$ par mois. Il est à noter que l'utilisation de Restasis^{MC} dans le traitement de la KCV grave n'est pas indiquée par Santé Canada et qu'aucune donnée clinique ne permet d'étayer l'efficacité et l'innocuité relatives entre ce dernier et Verkazia^{MC}.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, et coll.** Prevalence of vernal keratoconjunctivitis : a rare disease? *Br J Ophthalmol* 2008;92 :1097-1102.
- **Guertin JR, Feeny D, Tarride JE.** Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013-2014 Canadian Community Health Survey. *CMAJ* 2018;190(6):E155- e161.
- **Leonardi A, Doan S, Amrane M, et coll.** A randomized, controlled trial of cyclosporine A cationic emulsion in pediatric vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2019;126(5):671-81.
- **Leonardi A, Doan S, Amrane M, et coll.** Topical cyclosporine A 1 mg/mL cationic emulsion improves in signs and symptoms of active severe vernal keratoconjunctivitis (VKC) in pediatric patients: results of the phase III VEKTIS Study. Présentation orale au congrès annuel de l'académie d'allergie et d'immunologie clinique européenne (EAACI), 26-30 mai 2018, Munich, Allemagne.
- **Sapin C, Fantino B, Nowicki ML, et coll.** Usefulness of EQ-5D in assessing health status in primary care patients with major depressive disorder. *Health and Qual Life Outcomes* 2004;2:20.
- **Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G et coll.** Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology*. 2003;110(7):1412-9.

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).