

RESTASIS^{MC} – Sécheresse oculaire

JUIN 2012

Marque de commerce : Restasis

Dénomination commune : Cyclosporine

Fabricant : Allergan

Forme : Solution ophtalmique

Teneur : 0,05 %

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La cyclosporine en émulsion ophtalmique est un immunomodulateur topique aux effets anti-inflammatoires. Elle est indiquée « pour le traitement de la sécheresse oculaire par déficience aqueuse (insuffisance lacrymale) modérée à modérément grave (degré de gravité 2 à 3 selon les lignes directrices du DEWS), caractérisée par les symptômes suivants d'intensité modérée à modérément forte : coloration cornéenne, diminution de la production de larmes et symptômes visuels fluctuants, comme une vision trouble ». Parmi les produits utilisés pour soulager cette condition, on trouve à la section régulière des listes plusieurs corticostéroïdes ophtalmiques et des anticholinergiques topiques. À la section des médicaments d'exception, on trouve plusieurs larmes artificielles, avec ou sans agent de conservation, et des pommades lubrifiantes, toutes autorisées pour le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire. Il s'agit de la troisième évaluation de Restasis^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Juin 2011 Avis de refus – Valeur thérapeutique

Octobre 2011 Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la cyclosporine, administrée de façon biquotidienne dans chaque œil, pour le traitement de la sécheresse oculaire par déficience aqueuse d'intensité modérée ou modérément grave selon les lignes directrices du *Dry Eye WorkShop* (DEWS 2007), a déjà été reconnue. La preuve de l'efficacité de la cyclosporine chez cette population repose principalement sur les données d'une analyse *a posteriori* non publiée. Les résultats montrent que la cyclosporine 0,05 % améliore de façon cliniquement significative les paramètres de suivi reconnus pour cette maladie, soit la condition de la surface oculaire, la vision et la fonction lacrymale comparativement à son véhicule (Refresh Endura^{MC}). De plus, la cyclosporine présente un bon profil d'innocuité. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une sensation de brûlure locale. La posologie reconnue par Santé Canada est de deux fois par jour et l'emploi de flacons à usage unique de Restasis^{MC} est recommandé dans la monographie.

Dans les présents travaux, aucune nouvelle publication n'est soumise.

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).

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

Le coût annuel du traitement avec la solution ophtalmique de cyclosporine, sans agent de conservation, à raison d'une goutte dans chaque œil deux fois par jour à l'aide d'un flacon à usage unique, s'élève à 2 280 \$. Ce coût est beaucoup plus élevé que celui des autres options thérapeutiques, telles que les larmes artificielles, les anticholinergiques topiques, les corticostéroïdes ophtalmiques et les pommades lubrifiantes, qui varient de 50 \$ à 158 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une mise à jour de l'analyse coût-utilité non publiée soumise par le fabricant antérieurement est évaluée. Elle tient compte des limites méthodologiques soulevées par l'INESSS. Celle-ci évalue l'efficacité de la cyclosporine 0,05 % comparativement à son véhicule, chez des personnes atteintes de sécheresse oculaire dont le degré de gravité est de 2 ou 3 selon les lignes directrices du DEWS. L'analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov avec des états de transition pour les divers degrés de gravité de la maladie;
- un horizon temporel à vie;
- une efficacité provenant des résultats de l'analyse *a posteriori*;
- un usage de Restasis^{MC} modifié qui correspond à l'utilisation d'un seul flacon par jour, peu importe la durée du traitement;
- une nouvelle hypothèse selon laquelle tous les sujets conservent, pour le reste de leur vie, l'efficacité de la cyclosporine obtenue à la fin de la première année de traitement. Pour le comparateur, l'efficacité reste identique à celle obtenue au sixième mois;
- des données d'utilité provenant de l'étude de Buchholz (2006), avec des décrets de valeurs d'utilité attribuées aux effets indésirables provenant de l'étude de Brown (2009);
- une perspective sociétale incluant les coûts médicaux directs, dont le coût des médicaments et des visites médicales, et des coûts indirects de perte de productivité moindres que dans la précédente évaluation. Cela est principalement dû à la diminution du présentisme lié à l'administration des larmes artificielles.

Ratio coût-utilité différentiel de Restasis^{MC} comparativement au traitement par le véhicule Refresh Endura^{MC}

Scénario	Coût/patient différentiel	QALY différentiel	Ratio coût-utilité différentiel
FABRICANT			
Scénario de base	■	■	■ \$/QALY gagné
Analyse de sensibilité	De ■ ^a à ■ \$/QALY gagné		
Déterministe	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné.		
Probabiliste			
INESSS			
Scénario de base ^c	14 134 \$	0,075	188 907 \$/QALY gagné
Analyse de sensibilité ^c	De 136 242 \$/QALY gagné à 199 903 \$/QALY gagné		

a

b Comparativement au scénario de base du fabricant, certains éléments ont été modifiés, dont entre autres : l'âge moyen des sujets à l'entrée du modèle, le coût des visites médicales, le nombre quotidien de flacons de Restasis^{MC}.

c Analyse de sensibilité déterministe multivariée

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).

Le type d'analyse retenu est jugé pertinent et le modèle représente adéquatement les transitions entre les états de gravité de la sécheresse oculaire. Par contre, l'INESSS soulève certaines limites de cette analyse, dont la principale est de supposer qu'un seul flacon de cyclosporine sera utilisé chaque jour, pour une administration biquotidienne. En effet, le nombre de flacons utilisés quotidiennement est le paramètre qui fait varier le plus les ratios coût-utilité.

Il est noté que les recommandations inscrites dans la monographie de Restasis^{MC}, sur l'étiquette du produit et sur le feuillet d'information aux patients sont que le flacon de cyclosporine est à usage unique, qu'il importe de l'utiliser immédiatement après l'ouverture et de le jeter après chaque utilisation. Toutefois, des consultations révèlent que la plupart des cliniciens québécois suggèrent aux patients d'utiliser le même flacon de Restasis^{MC} pour les deux administrations au cours d'une même journée. L'INESSS ne peut pas cautionner une telle pratique clinique qui irait à l'encontre des recommandations incluses dans la monographie approuvée par Santé Canada. Ainsi, l'hypothèse retenue pour le scénario de l'INESSS est que deux flacons sont requis quotidiennement.

Finalement, en plus du nombre quotidien de flacons à utiliser, l'âge des patients au début de la thérapie et la perte de productivité retenus dans le modèle sont d'autres éléments qui présentent une incertitude et qui ont des répercussions significatives sur les résultats. De plus, l'usage du médicament est moins efficient si un horizon temporel plus court est retenu. D'ailleurs, lorsqu'on modifie les éléments jugés critiques par des valeurs considérées comme plus conservatrices, les ratios différentiels obtenus sont au-delà de 135 000 \$/QALY gagné. Ainsi, selon les scénarios retenus par l'INESSS, les ratios obtenus ne permettent pas de reconnaître l'efficacité de la cyclosporine en goutte ophtalmique pour le traitement de la sécheresse oculaire. En conséquence, l'INESSS est d'avis que Restasis^{MC} ne satisfait pas 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)

Pour un usage à long terme, la cyclosporine s'avère plus appropriée que l'administration de corticostéroïdes ophtalmiques (Jackson 2009). Ces derniers peuvent occasionner divers effets indésirables graves à long terme tels qu'une augmentation de la pression intraoculaire ainsi que des risques plus élevés d'infections et de cataractes.

Par ailleurs, l'INESSS reconnaît que la sécheresse oculaire par insuffisance lacrymale modérée à modérément grave est un problème de santé diminuant la qualité de vie des patients qui en sont atteints puisqu'elle peut interférer dans leurs activités quotidiennes, qu'elles soient professionnelles ou de loisir. Ces éléments ont été pris en compte dans l'analyse pharmacoéconomique.

L'INESSS juge encore que ces éléments ont un poids insuffisant pour contrebalancer les ratios coût-utilité différentiels jugés trop élevés de la solution ophtalmique de cyclosporine 0,05 %.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Restasis^{MC} sur les listes de médicaments.

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

- **Allergan Inc.** Monographie de produit de Restasis^{MC}. Ontario; août 2010.
- **Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, et coll.** Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. Ocul Surf 2006; 4(3):155-61.
- **Brown MM, Brown GC, Brown HC, et coll.** Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. Arch Ophthalmol 2009; 127(2):146-52.
- Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf 2007; 5(2):163-78. Review.
- **Jackson WB.** Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. Can J Ophthalmol 2009; 44(4):385-94.

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).