

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Cénégermine (Oxervate)

Indication : Dans le traitement de la kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou grave (ulcère cornéen) chez l'adulte.

Promoteur : Dompé Farmaceutici

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Oxervate?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Oxervate dans le traitement de la kératite neurotrophique modérée ou grave chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Oxervate ne doit être remboursé que chez les patients n'ayant jamais reçu ce médicament auparavant et ayant connu l'échec de traitements non chirurgicaux classiques.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Oxervate doit être prescrit par un spécialiste de la cornée expérimenté dans la prise en charge de la kératite neurotrophique ou par un ophtalmologiste prodiguant les soins en collaboration avec un spécialiste de la cornée. Il ne doit pas être prescrit en concomitance avec des antibiotiques topiques ou des gouttes ophtalmiques antivirales contenant des agents de conservation. Le prix d'Oxervate doit être réduit.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Chez les patients atteints d'une kératite neurotrophique, deux essais cliniques montrent que le traitement par Oxervate est meilleur pour assurer la guérison de la cornée (la membrane externe et transparente de l'œil) que le traitement témoin par le véhicule.
- Du point de vue des patients, la guérison de la cornée constitue un besoin important, et Oxervate comble ce besoin.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Oxervate ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Le remboursement d'Oxervate devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 42 681 030 \$ sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la kératite neurotrophique?

Il s'agit d'une maladie dégénérative rare de la cornée. La kératite neurotrophique modérée ou grave peut affecter grandement la vision du patient et nuire à sa qualité de vie liée à la santé (QVLS). Au Canada, environ 6 100 personnes ont reçu un diagnostic de kératite neurotrophique en 2021, dont 2 300 sont atteintes de la forme modérée ou grave de la maladie.

Besoins non comblés en contexte de kératite neurotrophique

Il se peut que des patients ne répondent pas aux traitements offerts actuellement contre la kératite neurotrophique modérée ou grave. Certaines options thérapeutiques sont associées à des complications (comme les interventions chirurgicales) ou à des problèmes d'ordre esthétique (comme la tarsorrhaphie permanente).

Combien coûte Oxervate?

On s'attend à ce que le traitement par Oxervate coûte environ 118 230 \$ par traitement complet de huit semaines.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la cénégérmine dans le traitement de la kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou grave (ulcère cornéen) chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

Justification

Dans deux essais randomisés de phase II menés contre véhicule et à double insu (NGF0212, N = 156; NGF0214, N = 48) chez des adultes atteints d'une kératite neurotrophique modérée ou grave, le nombre de patients chez qui on constate une guérison de la cornée est plus élevé (différence statistiquement significative) dans le groupe du traitement par la cénégérmine que dans celui du traitement par le véhicule. Dans l'essai NGF0212, on constate une guérison de la cornée à la semaine 4 chez 29 patients (58,0 %) du groupe de la cénégérmine et chez 10 patients (19,6 %) du groupe du véhicule (différence entre les groupes de 38,4 %; intervalle de confiance [IC] à 97,06 % de 18,96 à 57,83; $P < 0,001$). Dans l'essai NGF0214, on constate une guérison de la cornée à la semaine 8 chez 16 patients (69,6 %) du groupe de la cénégérmine et chez 7 patients (29,2 %) du groupe du véhicule (différence entre les groupes de 40,4 %; IC à 95 % de 14,2 à 66,6; $P = 0,006$). Toutefois, l'effet de la cénégérmine sur la QVLS des patients, l'aggravation de la maladie et la récurrence de la maladie demeure incertain. Le CCEM en arrive à la conclusion que la cénégérmine comble certains besoins soulevés par les patients, car elle permet d'obtenir une guérison de la cornée chez certains patients sans avoir recours à l'intervention chirurgicale. Bien que les patients soulèvent le besoin d'un traitement qui réduit également le fardeau de la kératite neurotrophique et améliore la QVLS, on ne dispose d'aucune donnée probante concernant ces critères d'évaluation.

D'après le prix indiqué par le promoteur, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de la cénégérmine par rapport à la tarsorrhaphie chirurgicale est de 1 368 740 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). La cénégérmine est dominée par la greffe de membrane amniotique (GMA) en raison de l'absence d'un bénéfice clinique supplémentaire (c.-à-d. que les deux traitements donnent le même nombre d'AVAQ, et la GMA coûte 114 597 \$ de moins que le traitement par la cénégérmine). La cénégérmine n'est donc pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée pour l'indication approuvée par Santé Canada. Une réduction du prix d'au moins 95 % est nécessaire pour que le médicament soit considéré comme rentable.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Les traitements non chirurgicaux classiques ont échoué.	Dans les essais NGF0212 et NGF0214, le traitement par la cénégermine montre un bénéfice clinique chez les patients atteints d'une kératite neurotrophique réfractaire à au moins un traitement non chirurgical classique, comme les larmes artificielles sans agents de conservation, les gels ou les pommades.	Des traitements de soutien non chirurgicaux appropriés doivent être administrés avant que le patient puisse être admissible à la cénégermine. Ces traitements sont (sans s'y limiter) les larmes artificielles sans agents de conservation, les substituts de larmes biologiques (sérum autologue), les traitements propres à l'étiologie (p. ex., antiviraux), l'occlusion méatique et la lentille de contact pansement. Les médicaments irritants (p. ex., gouttes ophtalmiques contenant des agents de conservation) doivent être éliminés, si possible. Si le patient ne répond pas bien aux options thérapeutiques appropriées sur une période d'un à deux mois de surveillance étroite et de traitement, il serait alors acceptable de lui offrir la cénégermine. Une absence de réponse est définie comme étant l'absence de cicatrisation complète (c.-à-d. taille de 0 mm) ou de cicatrisation importante (c.-à-d. taille inférieure à 0,5 mm) de la lésion épithéliale.
2. Le patient n'a jamais été traité par la cénégermine (quel que soit le résultat thérapeutique).	Les données probantes ne permettent de tirer aucune conclusion concernant la possibilité qu'il soit avantageux d'administrer ultérieurement un autre traitement par la cénégermine.	—
Renouveau		
3. La durée maximale d'autorisation de la cénégermine est de huit semaines, sans possibilité de renouvellement.	Il manque de données probantes cliniques pour autoriser un usage répété ou prolongé au-delà du traitement initial de huit semaines, quelle que soit la réponse thérapeutique.	—
Prescription		
4. Le patient est suivi par un spécialiste de la cornée expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la kératite neurotrophique ou par un ophtalmologiste qui prodigue les soins en collaboration avec un spécialiste de la cornée.	Il est important de poser un diagnostic précis et d'assurer le suivi du patient atteint de kératite neurotrophique pour veiller à ce que la cénégermine soit prescrite aux patients chez lesquels elle est la plus appropriée.	Étant donné le calendrier d'administration soutenu de la cénégermine, Le CCEM indique un besoin à combler chez les patients en matière de formation ou de ressources appropriées concernant l'administration et l'entreposage adéquats de la cénégermine. Il recommande d'exiger du promoteur qu'il en couvre les coûts pour assurer une utilisation sûre et efficace de la cénégermine.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
5. La cénégermine n'est pas prescrite en concomitance avec d'autres médicaments ophtalmiques topiques, sauf des antibiotiques topiques ou des gouttes ophtalmiques antivirales ne contenant aucun agent de conservation.	Aucune donnée probante ne montre que la prescription de la cénégermine en concomitance avec d'autres traitements ophtalmiques topiques apporte un bénéfice supplémentaire. Au moment du recrutement dans les essais NGF0212 et NGF0214, les patients doivent cesser tout traitement par un médicament ophtalmique topique.	—
Prix		
6. Le prix est réduit.	<p>Dans le scénario de référence de l'ACMTS, la cénégermine est dominée par la GMA en raison de l'absence d'un bénéfice clinique supplémentaire (et elle est associée à des coûts plus élevés). Lorsqu'on la compare à la tarsorrhaphie, la cénégermine est associée à un RCED de 1 368 740 \$ l'AVAQ gagnée, bien qu'une incertitude subsiste concernant l'ampleur de tout bénéfice différentiel par rapport aux options chirurgicales.</p> <p>Ainsi, une réduction de prix d'au moins 95 % serait nécessaire pour atteindre la rentabilité au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Une réduction de prix atteignant 97 % peut s'avérer nécessaire pour tenir compte de l'incertitude concernant le degré de désutilité associé à la tarsorrhaphie, de même que pour assurer des coûts comparables à ceux associés à la GMA.</p>	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; GMA = greffe de membrane amniotique; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Points de discussion

- La place appropriée du traitement par la cénégermine est incertaine. Dans les deux essais, bien que tous les patients aient déjà été traités contre la kératite neurotrophique modérée ou grave, on ne connaît pas le nombre de traitements antérieurs ni leur ordre d'administration et leur durée.
- Aucune donnée probante directe ou indirecte ne compare la cénégermine à d'autres traitements actifs, y compris l'intervention chirurgicale, dans le traitement de la kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou grave (ulcère cornéen) chez l'adulte.
- Pour assurer un accès équitable à la cénégermine dans les collectivités qui ne comptent aucun spécialiste de la cornée, il faudrait envisager une collaboration entre un spécialiste de la cornée et un ophtalmologiste local.

- Le schéma d'administration et les exigences en matière d'entreposage peuvent s'avérer difficiles à suivre pour certains patients, et les médecins prescripteurs devraient prendre en considération la probabilité à laquelle le patient adhèrera au traitement avant de lui offrir la cénégermine.
- Les patients chez qui les traitements non chirurgicaux classiques appropriés ont échoué devraient avoir la possibilité d'être évalués aux fins de chirurgie avant de prescrire la cénégermine.
- Le CCEM s'est penché sur la possibilité d'utiliser la cénégermine hors du cadre autorisé, soit dans les cas de kératite neurotrophique légère. Un spécialiste de la cornée doit participer aux soins du patient pour veiller à ce que la cénégermine soit prescrite de manière appropriée aux patients atteints d'une kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou grave (ulcère cornéen).

Contexte

La kératite neurotrophique est un trouble dégénératif rare de la cornée caractérisée par une atteinte fonctionnelle du nerf trijumeau entraînant une épithéliopathie de la cornée. En 2021, environ 6 100 personnes au Canada ont reçu un diagnostic de kératite neurotrophique, dont 2 300 sont atteintes de la forme modérée ou grave de la maladie.

La cénégermine est approuvée par Santé Canada dans le traitement de la kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou grave (ulcère cornéen) chez l'adulte. Il s'agit d'une forme recombinante du facteur de croissance du tissu nerveux humain à usage ophtalmique topique. Elle est offerte sous forme de gouttes ophtalmiques à une concentration de 20 µg/ml (0,002 %). La posologie recommandée est d'une goutte de cénégermine instillée dans le sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteints, six fois par jour à des intervalles de deux heures entre les gouttes. Le traitement par la cénégermine doit être suivi pendant huit semaines.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue portant sur deux essais cliniques randomisés menés chez des adultes présentant une kératite neurotrophique modérée ou grave;
- les points de vue de patients recueillis par un groupe de défense des intérêts des patients, soit la Canadian Organization for Rare Disorders (CORD);
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la kératite neurotrophique;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Les cliniciens experts indiquent que ce ne sont pas tous les patients qui répondent aux traitements offerts actuellement contre la kératite neurotrophique modérée ou grave et que cette maladie peut devenir réfractaire à ces traitements. Certaines options thérapeutiques sont associées à des complications ou à des problèmes d'ordre esthétique.

De l'avis des experts, la cénégermine possède un mécanisme d'action unique qui peut guérir la maladie au lieu de seulement maîtriser les symptômes. Elle peut être utilisée comme traitement de première intention ou en combinaison avec les autres traitements offerts actuellement contre la kératite neurotrophique. Ce traitement peut être administré à tous les stades de la maladie. On ignore toutefois quels seraient les patients les plus susceptibles de tirer profit de ce traitement.

Ils indiquent également que dans la pratique clinique, la réponse au traitement est évaluée à l'aide de la taille de la lésion épithéliale. Une cicatrisation complète (c.-à-d. taille de 0 mm) ou une cicatrisation importante (c.-à-d. taille inférieure à 0,5 mm) de la lésion épithéliale serait d'importance clinique. Selon les experts, au cours de la période de huit semaines de traitement par la cénégermine, les progrès du patient doivent être évalués à la semaine 4, à la semaine 8, puis quatre semaines après avoir terminé le traitement de huit semaines. La durée du suivi peut être adaptée en fonction de la réponse du patient.

Le traitement par la cénégermine doit cesser si le patient subit des événements indésirables (EI) importants, ou s'il est incapable de suivre le schéma posologique.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponses du Comité
Amorce du traitement	
Les spécialistes ayant de l'expérience dans le traitement de cette maladie rare (kératite neurotrophique modérée ou grave) exercent-ils uniquement en milieu urbain? Il pourrait être difficile d'assurer la stadification de la maladie ainsi que la surveillance et le suivi de ce traitement administré à domicile.	<p>Les cliniciens experts mentionnent au CCEM que l'accès à un spécialiste de la cornée est plus probable dans les régions urbaines, que ce soit dans des centres de santé universitaires ou communautaires.</p> <p>Tant que les patients ont accès à des soins prodigués par des spécialistes, la stadification de la maladie ainsi que la surveillance et le suivi du traitement par la cénégermine ne constituent pas un problème. Les patients vivant en milieu rural peuvent avoir de la difficulté à avoir accès à un spécialiste de la cornée, ce qui complique le diagnostic, la surveillance et le suivi de la kératite neurotrophique. Une solution envisagée serait qu'un ophtalmologiste local puisse prodiguer les soins en collaboration avec un spécialiste de la cornée à distance.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponses du Comité
De quelle façon les provinces et les territoires mettront-ils en œuvre l'indication « patients atteints d'une kératite neurotrophique de stade 3 (grave) chez qui les traitements non chirurgicaux ont échoué » qui fait l'objet de la demande lorsqu'aucune des autres options non chirurgicales n'est indiquée dans ce contexte?	<p>Les cliniciens experts mentionnent au CCEM que des options non chirurgicales hors indication sont offertes aux patients atteints d'une kératite neurotrophique chez qui certains traitements médicaux ont échoué. Il peut s'agir de larmes artificielles sans agents de conservation, de substituts de larmes biologiques (sérum autologue) ou de l'élimination de tout médicament irritant (si possible).</p> <p>Si le patient ne répond pas bien à ces options thérapeutiques sur une période de traitement d'un à deux mois, il serait alors acceptable de lui offrir la cénégermine.</p>

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Données probantes cliniques

Cette revue systématique porte sur deux essais cliniques randomisés de phase II menés à double insu (NGF0212, N = 156; NGF0214, N = 48) soumis par le promoteur. Les deux essais visent à évaluer l'efficacité et l'innocuité des gouttes ophtalmiques de cénégermine chez des adultes ayant reçu un diagnostic de kératite neurotrophique modérée ou grave. Les patients admissibles sont répartis au hasard dans deux groupes, l'un recevant la cénégermine et l'autre recevant le véhicule, tous deux pendant huit semaines. À la fin de la phase de traitement contrôlé de huit semaines, les patients de l'essai NGF0212 commencent une phase de suivi de 48 semaines ou de 56 semaines. La durée de la phase de suivi de l'innocuité et le traitement à administrer sont déterminés en fonction du traitement reçu et de la guérison de la lésion épithéliale persistante ou de l'ulcère cornéen. La phase de suivi est de 48 semaines (environ 12 mois) pour les patients qui ont reçu au départ la cénégermine (10 µg/ml ou 20 µg/ml), que la guérison soit complète ou non à la semaine 8. Cette phase est également de 48 semaines pour les patients qui ont reçu le véhicule au départ et chez qui la guérison est complète à la semaine 8. La phase de suivi est de 56 semaines pour les patients qui ont reçu le véhicule au départ et chez qui la guérison n'est pas complète à la semaine 8. Ces patients sont affectés aléatoirement au groupe de traitement par la cénégermine à raison de 10 µg/ml ou de 20 µg/ml pendant huit semaines. Dans l'essai NGF0214, les patients qui ont terminé la phase de traitement contrôlé de huit semaines commencent une phase de suivi de 24 semaines. Dans les deux essais, tous les patients chez qui la guérison est complète à la semaine 8 (y compris ceux recevant le traitement actif) sont admissibles à une autre série de traitements si une récurrence survient au cours de la phase de suivi. Le critère d'évaluation principal est la proportion de patients obtenant une guérison complète de la cornée à la semaine 4 (essai NGF0212) ou à la semaine 8 (essai NGF0214) évaluée par le service d'imagerie central. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité sont la sensibilité de la cornée, l'éclaircissement de la cornée, l'aggravation de la maladie et la récurrence; la QVLS est un critère d'évaluation exploratoire. La dose de 10 µg/ml n'est pas approuvée par Santé Canada; par conséquent, les résultats liés à cette dose ne font pas partie de l'examen.

Dans l'essai NGF0212, l'âge moyen des patients au début de l'essai est de 61 ans (écart-type [ÉT] = 16). Au total, 39 % des patients sont des hommes, 53 % des patients sont atteints d'une kératite neurotrophique modérée et 47 % d'une kératite neurotrophique grave.

Dans l'essai NGF0214, l'âge moyen des patients au début de l'essai est de 65 ans (ÉT = 14). Au total, 39 % des patients sont des hommes, 69 % des patients sont atteints d'une kératite neurotrophique modérée et 31 % d'une kératite neurotrophique grave.

Efficacité

Dans l'essai NGF0212, la guérison complète de la lésion épithéliale persistante ou de l'ulcère cornéen à la semaine 4, déterminée par le service d'imagerie central, est obtenue chez 29 patients (58,0 %) du groupe de la cénégermine à 20 µg/ml et chez 10 patients (19,6 %) du groupe témoin du véhicule. La différence entre les groupes en ce qui a trait à l'obtention de la guérison complète à la semaine 4 est de 38,4 % (IC à 97,06 % de 18,96 % à 57,83 %; $P < 0,001$). Dans l'essai NGF0214, le traitement par la cénégermine est également lié à un taux plus élevé de guérison de la cornée que le traitement par le véhicule. En effet, la proportion de patients obtenant une guérison complète de la cornée est de 69,6 % dans le groupe du traitement par la cénégermine par rapport à 29,2 % dans celui du traitement par le véhicule à la semaine 8. La différence entre les groupes en ce qui a trait à la guérison de la cornée est de 40,4 % (IC à 95 % de 14,2 à 66,6; $P = 0,006$). Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que ces différences entre la cénégermine et le véhicule sont jugées pertinentes sur le plan clinique.

En ce qui concerne les critères d'évaluation de l'éclaircissement et de la sensibilité de la cornée, les différences entre les groupes n'atteignent pas la signification statistique. L'éclaircissement de la cornée est défini comme étant le grade 0 selon l'Oxford Grading Scale modifiée, qui correspond à une absence de coloration. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, il s'agit d'une mesure plus rigoureuse que la guérison de la cornée (< 0,5 mm de coloration de la lésion) dans l'évaluation de l'effet thérapeutique sur la kératite neurotrophique.

Dans l'ensemble, le bénéfice potentiel de la cénégermine sur la QVLS demeure inconnu. Les différences entre la cénégermine et le véhicule pour ce qui est du score composite global du questionnaire de 25 questions sur la fonction visuelle du National Eye Institute ou du score de l'état de santé du questionnaire EQ-5D-5L (EuroQoL 5-Dimensions 5-Levels) ne sont pas statistiquement significatives. On ne peut donc établir avec certitude la relation entre les gains provenant de la guérison de la cornée et de l'amélioration de la QVLS du patient.

On ne constate aucune différence entre la cénégermine et le véhicule en ce qui concerne la réduction du risque d'aggravation de la maladie. Chez les patients qui obtiennent une guérison complète de la cornée, le traitement par la cénégermine pendant huit semaines n'est pas associé à un risque plus faible de récurrence de la lésion épithéliale persistante ou de l'ulcère de la cornée, bien que la récurrence de la kératite neurotrophique soit plus lente à survenir chez les patients traités par la cénégermine que chez ceux traités par le véhicule.

À la lumière des données disponibles, on ignore si des améliorations fonctionnelles supplémentaires pourraient être obtenues grâce à un traitement prolongé ou répété par la cénégermine.

Innocuité

Au cours de la phase de traitement contrôlé de huit semaines des essais NGF0212 et NGF0214, la fréquence des EI est plus élevée dans le groupe de la cénégermine que dans celui du véhicule : 51,9 % contre 38,5 % dans l'essai NGF0212 et 91,3 % contre 75,0 % dans l'essai NGF0214. Les EI oculaires sont survenus plus souvent dans les deux essais : 25,0 % dans le groupe de la cénégermine contre 30,8 % dans celui du véhicule pour l'essai NGF0212; 78,3 % dans le groupe de la cénégermine en association avec un antioxydant contre 58,3 % dans celui du véhicule en association avec un antioxydant pour l'essai NGF0214.

Dans l'essai NGF0212, 9 patients (17,3 %) du groupe de la cénégermine à 20 µg/ml et 5 patients (9,6 %) du groupe du véhicule ont connu un évènement indésirable grave (EIG), tandis que dans l'essai NGF0214, un tel évènement est survenu chez 3 patients (13,0 %) du groupe de la cénégermine à 20 µg/ml et 4 patients (16,7 %) du groupe du véhicule. Dans l'essai NGF0212, 9 patients (17,3 %) du groupe de la cénégermine à 20 µg/ml et 4 patients (7,7 %) du groupe du véhicule ont connu un EIG entraînant l'arrêt du traitement à l'étude, tandis que dans l'essai NGF0214, 5 patients (21,7 %) du groupe de la cénégermine à 20 µg/ml en association avec un antioxydant et 7 patients (29,2 %) du groupe du véhicule en association avec un antioxydant ont cessé le traitement pour cause d'EI. Dans ces deux essais, la progression de la maladie, la diminution de l'acuité visuelle et l'aggravation de la kératite neurotrophique sont les principaux EIG et les principales raisons ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Dans l'essai NGF0212, un patient du groupe de la cénégermine est décédé au cours de la phase de traitement contrôlé. Ce décès n'est pas considéré comme étant lié au médicament à l'étude.

Les EI menaçant le pronostic visuel sont considérés comme des effets néfastes notables dans les deux essais. Dans l'essai NGF0212, des effets néfastes notables sont survenus chez 9 patients (17,3 %) recevant la cénégermine à raison de 20 µg/ml et chez 5 patients (9,6 %) recevant le véhicule pendant la phase de traitement contrôlé; dans l'essai NGF0214, des effets néfastes notables sont survenus chez 2 patients (8,7 %) recevant la cénégermine à raison de 20 µg/ml et chez 3 patients (12,5 %) recevant le véhicule pendant la phase de traitement contrôlé.

Les données sur l'innocuité sont analysées durant différentes phases de traitement (contrôlé, non contrôlé et de suivi). Aucune préoccupation importante en matière d'innocuité n'a été décelée.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Adultes atteints d'une kératite neurotrophique modérée ou grave chez qui les traitements non chirurgicaux classiques ont échoué

Aspect	Description
Traitement	Cénégermine
Prix indiqué	Solution ophtalmique de cénégermine à 0,002 % (20 µg/ml) : 2 111,25 \$ le flacon
Cout du traitement	Le traitement complet (8 semaines; 56 jours), à raison d'un flacon par jour, coute 118 230 \$.
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • GMA • Tarsorrhaphie
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (36 ans)
Principales sources de données	<p>Efficacité thérapeutique de la cénégermine provenant d'une analyse groupée des essais NGF0212 (REPARO; Bonini et coll. [2018]) et NGF0214 (Pflugfelde et coll. [2019]).</p> <p>Efficacité thérapeutique de comparateurs chirurgicaux (GMA et tarsorrhaphie) provenant de la documentation publiée et des commentaires des cliniciens experts.</p>
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les données probantes cliniques qui comparent la cénégermine à d'autres options thérapeutiques offertes actuellement sont limitées en ce qui concerne la guérison de la cornée, l'aggravation et la récurrence. Comme il n'existe aucune donnée probante directe ou indirecte concernant l'efficacité clinique de la cénégermine par rapport à la tarsorrhaphie, l'information sur les effets comparatifs repose sur une comparaison naïve non ajustée et l'avis des cliniciens experts. Un essai d'observation, dont l'échantillon est de petite taille, est utilisé pour calculer les estimations de l'efficacité clinique de la cénégermine par rapport à celle de la GMA. • Le promoteur suppose que la désutilité associée à la tarsorrhaphie est une combinaison de cécité unilatérale et de défiguration, pour un décrement total de 0,21 appliqué pour un an. L'ACMTS considère qu'il s'agit d'une surestimation de la désutilité étant donné la variabilité de la documentation publiée et la variabilité clinique de la tarsorrhaphie liée à l'ampleur de la perte de vision et de la défiguration (p. ex., différences entre des procédures temporaires et permanentes) décrite par les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen. • Le promoteur suppose que le retraitement par la cénégermine est impossible si un patient connaît une récurrence; toutefois, dans l'essai pivot, le retraitement par la cénégermine est autorisé chez les patients qui, après une guérison prolongée, connaissent une récurrence. Les cliniciens experts de l'ACMTS seraient disposés à prescrire de nouveau un traitement par la cénégermine au patient qui a connu une amélioration au cours de son premier traitement et qui subit une aggravation par la suite. Le retraitement n'a pas été exploré par le promoteur, et on ne connaît pas son incidence sur le rapport cout/efficacité. • Le promoteur suppose que le suivi des patients qui obtiennent une guérison prolongée serait limité pour les trois comparateurs. Les cliniciens experts suggèrent que ces patients devraient être suivis tout au long de leur vie. • La façon de calculer les valeurs d'utilité utilisées dans le modèle n'est pas claire. Plus précisément, on ne sait pas au juste si l'on a utilisé les définitions de la guérison de la cornée de l'AEM ou de la FDA lors de l'obtention des préférences des patients. Les détails de l'analyse groupée des résultats sur la QVLS provenant des essais pivots ne sont pas clairement documentés.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Pour tenir compte des principales limites, plusieurs modifications ont été apportées pour établir le scénario de référence de l'ACMTS : on suppose que l'efficacité clinique est la même pour la cénégérmine et les deux comparateurs chirurgicaux; le suivi des patients qui obtiennent une guérison prolongée s'étend sur l'horizon temporel de la vie entière; la désutilité associée à la tarsorrhaphie est réduite à -0,14. • Dans le scénario de référence de l'ACMTS, la cénégérmine est dominée par la GMA en raison de l'absence d'un bénéfice clinique supplémentaire (c.-à-d. que les deux traitements donnent le même nombre d'AVAQ, et la GMA coûte 114 597 \$ de moins que le traitement par la cénégérmine). Le RCED de la cénégérmine par rapport à la tarsorrhaphie est de 1 368 740 \$ l'AVAQ gagnée (AVAQ supplémentaire = 0,09; coûts supplémentaires = 115 898 \$). • Une réduction de prix de 95 % serait nécessaire pour que le médicament soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. • Une analyse de scénario qui réduit davantage la désutilité associée à la tarsorrhaphie augmente nettement le RCED de la cénégérmine par rapport à la tarsorrhaphie pour atteindre 23 320 230 \$ l'AVAQ gagnée.

AEM = Agence européenne des médicaments; AV = années de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; FDA = Food and Drug Administration; GMA = greffe de membrane amniotique; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RCED = rapport coût/efficacité différentiel;

Impact budgétaire

La nouvelle analyse de l'ACMTS de l'analyse d'impact budgétaire du promoteur augmente les parts de marché de la cénégérmine et augmente la proportion de patients admissibles au remboursement par un régime d'assurance médicaments public. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, on s'attend à ce que l'impact budgétaire soit de 5 911 500 \$ la première année, de 17 498 040 \$ la deuxième année et de 19 271 490 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 42 681 030 \$.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion : Le 28 avril 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.