

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Implant intravitréen de dexaméthasone (Ozurdex)

Indication : Dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique chez l'adulte pseudophaque n'ayant pas répondu suffisamment à un traitement par antagoniste du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

Promoteur : Allergan, une société AbbVie

Recommandation finale : Ne pas rembourser

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 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement 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'Ozurdex?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Ozurdex dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) chez l'adulte pseudophaque n'ayant pas répondu suffisamment à un traitement par antagoniste du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF, de l'anglais vascular endothelial growth factor).

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

- Les données probantes tirées d'un essai clinique et de deux études d'observation ne suffisent pas à appuyer un bénéfice du traitement par Ozurdex par rapport aux autres options thérapeutiques offertes dans la population visée. On ne peut se prononcer avec certitude sur ce qui distingue Ozurdex du traitement par antagoniste du VEGF sur le plan de l'amélioration de la clarté ou de l'acuité visuelles, en raison des nombreuses limites des trois études; il n'y a pas de données probantes comparant Ozurdex à l'acétonide de triamcinolone.
- Les patients soulèvent le besoin de nouveaux traitements moins effractifs ou requérant moins d'injections, mais la voie d'administration d'Ozurdex est la même que celle des autres médicaments contre l'OMD. De plus, les données probantes cliniques solides sont insuffisantes pour montrer que les patients tireraient un bénéfice tangible de la réduction de la fréquence d'administration du traitement par Ozurdex.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'œdème maculaire diabétique?

L'OMD est une maladie oculaire qui peut apparaître chez les personnes atteintes de diabète. Elle est due à l'infiltration de liquide depuis les vaisseaux sanguins dans une partie de l'œil appelée la macula, responsable de l'acuité visuelle centrale et de la vision précise des détails. Sans traitement, l'OMD est une cause importante de perte d'acuité visuelle, de déficience visuelle et de cécité pratique chez les personnes atteintes de diabète. Au Canada, on estime que 60 000 adultes atteints d'OMD présentent un trouble de la vision qui nécessite un traitement.

Besoins non comblés en contexte d'œdème maculaire diabétique

Les patients soulèvent le besoin de nouveaux traitements moins effractifs ou requérant moins d'injections qui améliorent la vision ou préviennent sa détérioration.

Combien coûte Ozurdex?

Le traitement par Ozurdex devrait coûter annuellement par patient environ de 2 892 \$ à 5 784 \$ pour 2 à 4 injections.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser l'implant intravitréen de dexaméthasone dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) chez l'adulte pseudophaque n'ayant pas répondu suffisamment à un traitement par antagoniste du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF, de l'anglais *vascular endothelial growth factor*).

La recommandation formulée par le CCEM de l'ACMTS le 24 octobre 2018 au sujet de l'implant intravitréen de dexaméthasone dans le traitement de l'OMD chez l'adulte pseudophaque continue à s'appliquer chez les patients qui n'ont pas été inclus dans la population évaluée à l'occasion de la demande de reconsidération.

Justification

Les données probantes sont insuffisantes pour conclure que l'implant intravitréen de dexaméthasone entraîne un bénéfice clinique additionnel dans le traitement de l'OMD chez l'adulte pseudophaque n'ayant pas répondu suffisamment à un traitement par antagoniste du VEGF. Selon les données probantes d'un essai clinique randomisé (ECR) effectué par Shah et ses collaborateurs (N = 50 yeux) chez des patients atteints d'un OMD persistant après au moins 3 injections d'un antagoniste du VEGF au cours des 5 derniers mois, l'amélioration moyenne de l'acuité visuelle est similaire entre l'implant de dexaméthasone et le bécacizumab, et la réduction de l'épaisseur du sous-champ central est plus importante avec l'implant de dexaméthasone qu'avec le bécacizumab après 7 mois de traitement. Toutefois, l'ampleur de l'efficacité comparative est très incertaine en raison des nombreuses limites de l'essai, notamment : l'absence d'hypothèse clairement formulée, l'absence d'ajustement pour tenir compte des critères d'évaluation multiples, la petite taille de l'échantillon, le mélange d'yeux pseudophaques et phaques sans analyse par sous-groupes et les facteurs parasites pouvant découler des déséquilibres des caractéristiques initiales des patients.

Selon les résultats d'une étude cas-témoins de Busch et ses collaborateurs (N = 76 yeux) comparant le passage à un implant de dexaméthasone et la poursuite du traitement par un antagoniste du VEGF dans les yeux dont l'OMD persiste après au moins 3 injections mensuelles d'un antagoniste du VEGF, l'implant de dexaméthasone améliorerait l'acuité visuelle et entraînerait une réduction de l'épaisseur du sous-champ central par rapport au traitement par un antagoniste du VEGF. Cependant, cette étude présente les mêmes limites que l'ECR, en plus de limites additionnelles liées à son plan rétrospectif et au manque de précision quant aux méthodes utilisées. Une série de cas (22 yeux chez 11 patients) dans laquelle Thomas et ses collaborateurs comparent le passage à un implant de dexaméthasone et la poursuite du traitement par le ranibizumab chez chacun des patients présente les mêmes limites que l'étude de Busch et ses collaborateurs, et le traitement a une durée trop courte (3 mois) pour évaluer l'efficacité des traitements. En raison des limites relevées, il n'a pas été possible de tirer des conclusions sur l'efficacité comparative de l'implant de dexaméthasone et des traitements par antagoniste du VEGF dans les études examinées.

Aucune étude pertinente comparant l'implant de dexaméthasone et l'injection intravitréenne d'acétonide de triamcinolone n'a été repérée. Bien que les études n'évaluent

pas exhaustivement les résultats en matière d'innocuité, l'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) et de l'utilisation de médicaments visant à abaisser cette dernière dans le groupe de l'ECR ayant reçu un implant de dexaméthasone correspond au profil d'innocuité établi du médicament. Les patients soulèvent le besoin de traitements qui empêchent la détérioration ou favorisent l'amélioration de l'acuité visuelle et dont le fardeau soit moins lourd, mais les données probantes sont insuffisantes pour confirmer que l'implant de dexaméthasone répond à l'un de ces besoins, étant donné l'incertitude entourant son efficacité relative, sa voie d'administration intravitréenne et le manque de données probantes appuyant une réduction de la fréquence des traitements.

Points de discussion

- Les principales lacunes dans les données probantes relevées dans la recommandation sur le remboursement d'Ozurdex dans le traitement de l'OMD formulée par l'ACMTS en 2018 étaient le manque de données probantes de bonne qualité sur la comparaison de l'implant de dexaméthasone et des autres traitements actifs utilisés au Canada dans ce contexte, l'incertitude quant à l'ampleur du bénéfice apporté par l'implant de dexaméthasone en matière d'acuité visuelle chez les patients pseudophaques et l'insuffisance des données d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la dexaméthasone chez les patients qui utiliseraient un implant de dexaméthasone en traitement de deuxième intention. Même si Shah et ses collaborateurs ont effectué une comparaison directe de l'implant de dexaméthasone et du bévacizumab chez les patients atteints d'OMD n'ayant pas répondu suffisamment à un traitement par antagoniste du VEGF, l'efficacité comparative est très incertaine en raison de nombreuses limites et du manque d'analyses par sous-groupe chez les patients pseudophaques. Les deux études d'observation rétrospectives présentent aussi des limites qui empêchent d'en tirer des conclusions. Par conséquent, les nouvelles données probantes fournies par le promoteur dans sa demande de reconsidération ne permettent pas de combler adéquatement les lacunes qui avaient été soulevées précédemment par le CCEM.
- Les comparateurs utilisés dans les études pourraient ne pas être les plus appropriés sur le plan clinique dans la population de patients du Canada. Les patients pourraient passer à un autre agent de la même classe pharmacologique en cas de réponse insuffisante à un antagoniste du VEGF particulier. Dans l'étude de Bush et ses collaborateurs, les patients poursuivaient le traitement par le premier antagoniste du VEGF qu'ils avaient reçu malgré l'insuffisance de leur réponse à ce traitement. Dans l'ECR et l'étude de Thomas et ses collaborateurs, les antécédents thérapeutiques des patients n'étaient pas indiqués précisément, et on ne sait pas clairement si pendant l'essai, les patients recevaient un antagoniste du VEGF pour lequel ils avaient déjà connu un échec du traitement. L'acétonide de triamcinolone, qui est un autre traitement corticostéroïde intravitréen, présente un intérêt particulier, mais aucune étude pertinente le comparant aux implants de dexaméthasone n'a été trouvée.
- Dans leurs observations, les patients décrivent les répercussions de l'OMD sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS); cependant, aucune des études n'a évalué la QVLS.
- Des suites de l'utilisation d'un implant de dexaméthasone, la PIO a augmenté chez environ la moitié des patients de l'ECR. Même s'il est possible de prendre en charge une

telle augmentation de la PIO avec des médicaments topiques, il s'agit là d'un événement indésirable pouvant affecter la vue, et dont le traitement entraînerait des coûts et des inconvénients additionnels.

Contexte

L'OMD est une complication microvasculaire du diabète sucré (de type 1 et de type 2) en lien avec la vision. Multifactorielle, sa physiopathologie serait médiée par le VEGF, un facteur angiogénique, et la réponse inflammatoire. D'après les estimations actuelles, plus de 4 millions de patients étaient atteints de diabète de type 1 ou de type 2 (avec diagnostic) en 2022 au Canada. Selon une étude rétrospective canadienne de 2012 évaluant les dossiers des patients d'une base de données du sud-ouest de l'Ontario, la prévalence de l'OMD chez les adultes atteints de diabète est estimée à 15,7 %, et la prévalence de perte de vision à cause de l'OMD, à 2,56 %. L'OMD se manifeste lentement par une perte progressive de vision plus ou moins importante, dépendant de différents facteurs, principalement de la gravité et de la durée de la maladie, ainsi que de l'emplacement du liquide intrarétinien. Parmi les signes et symptômes les plus courants de l'OMD, on compte une vision trouble, des hémorragies rétiniennes, un décollement rétinien, une apparence « délavée » ou estompée des couleurs, des changements de la sensibilité au contraste, une altération de la vision des couleurs, des zones aveugles et une perte de vision possiblement permanente.

Dans la pratique canadienne, des options pharmacologiques et non pharmacologiques sont accessibles aux patients atteints d'OMD. Les antagonistes du VEGF sont des traitements de première intention administrés par voie intravitréenne à raison d'un maximum de 3 doses d'attaque une fois par mois puis d'une administration tous les 1 à 3 mois. Parmi les antagonistes du VEGF autorisés par Santé Canada, on compte le ranibizumab et l'aflibercept, ainsi que des produits récents comme le brolocizumab et le faricimab. Le bévacizumab, un antagoniste du VEGF, est aussi utilisé en première intention en pratique clinique, mais aucune indication dans le traitement de l'OMD n'est autorisée par Santé Canada pour ce médicament, qui n'est remboursé que dans certaines provinces et certains territoires. L'utilisation de corticostéroïdes intravitréens comme la dexaméthasone et la triamcinolone peut être envisagée chez les patients qui ont une réponse insuffisante aux antagonistes du VEGF, et en particulier ceux qui ont un cristallin artificiel (appelés pseudophaques), puisque l'utilisation de corticostéroïdes augmente le risque d'apparition de la cataracte. Au Canada, les implants de dexaméthasone sont indiqués dans le traitement de l'OMD chez les patients pseudophaques. La photocoagulation focale ou en grille au laser et la vitrectomie sont des options non pharmacologiques envisageables en intention ultérieure, selon les observations du groupe de cliniciens et du clinicien expert consulté.

L'implant de dexaméthasone a été autorisé par Santé Canada avec un avis de conformité (AC) le 15 avril 2015 dans le traitement de l'OMD chez l'adulte pseudophaque. Il s'agit d'un implant intravitréen biodégradable à libération prolongée contenant 0,7 mg de dexaméthasone (Ozurdex), un agoniste des récepteurs des glucocorticoïdes. La dexaméthasone est administrée au moyen d'un système de libération du médicament dans le segment postérieur de l'œil, soit un dispositif stérile à usage unique permettant de déposer un implant dans la cavité vitréenne, conçu pour prolonger la durée de l'effet de la dexaméthasone dans l'œil. Selon la monographie du produit, « les données sur l'administration répétée du médicament à moins de 6 mois d'intervalle sont très limitées » et une étude d'observation d'une durée

de 2 ans a montré que « l'administration de plus de 2 injections consécutives est associée à une augmentation de la fréquence de certains effets indésirables. Par conséquent, pas plus de 2 injections consécutives d'OZURDEX ne doivent être pratiquées, et un intervalle d'environ 6 mois doit être respecté entre les 2 injections ». Cependant, le clinicien expert consulté par l'ACMTS remarque qu'en pratique, les ophtalmologues réadministrent un implant de dexaméthasone environ tous les 3 ou 4 mois, et que l'abandon du traitement est motivé par des considérations cliniques autres que le maximum de 2 implants de dexaméthasone consécutifs recommandé dans la monographie.

Historique de l'examen du médicament

L'implant de dexaméthasone (Ozurdex) a déjà fait l'objet d'un examen de l'ACMTS, qui s'est soldé par une recommandation de remboursement négative du CCEM dans le traitement de l'OMD chez l'adulte pseudophaque. Le CCEM a relevé plusieurs lacunes dans les données probantes présentées par le promoteur dans sa demande. Les principales lacunes relevées sont le manque de données probantes de bonne qualité sur la comparaison directe de l'implant de dexaméthasone et des autres traitements actifs utilisés au Canada chez la population ciblée, l'incertitude quant à l'ampleur du bénéfice apporté par l'implant de dexaméthasone chez les patients pseudophaques et l'insuffisance des données d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la dexaméthasone chez les patients qui utiliseraient un implant de dexaméthasone en traitement de deuxième intention. Le promoteur a soumis une nouvelle demande d'examen portant sur l'implant de dexaméthasone à l'ACMTS dans le traitement de l'OMD chez l'adulte pseudophaque et qui n'a pas répondu suffisamment à un traitement par antagoniste du VEGF. La population ciblée par la demande de remboursement du promoteur diffère de celle de l'indication autorisée par Santé Canada, puisqu'elle concerne uniquement les patients qui n'ont pas répondu suffisamment aux traitements par antagoniste du VEGF.

La nouvelle demande d'examen s'appuie sur de nouvelles données probantes (1 ECR et 10 études d'observation) soumises par le promoteur, qui évaluent l'utilisation de l'implant de dexaméthasone chez les patients atteints d'OMD et qui n'étaient pas encore publiées lors de la demande initiale présentée en 2017 à l'ACMTS.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- l'examen d'un ECR et de deux études d'observation rétrospectives menées auprès de patients atteints d'OMD;
- des observations de patients recueillies par cinq groupes de défense des intérêts des patients, Vaincre la cécité Canada (VCC), le Conseil canadien des aveugles (CCA), l'Institut national canadien pour les aveugles (INCA), Réadaptation en déficience visuelle Canada (RDVC) et Diabète Canada;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;

- les commentaires d'un clinicien spécialiste possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'OMD chez l'adulte;
- les avis de quatre groupes de cliniciens, Eastern Canada Retina Specialists (ECRS), la Retina Society of Alberta, la Société canadienne de la rétine (SCR) et Retina Specialists From Western Canada;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

L'ACMTS a reçu un exposé commun d'observations présenté par cinq groupes de défense des intérêts des patients, VCC, le CCA, l'INCA, RDVC et Diabète Canada. L'objectif de VCC est de comprendre l'origine de la perte de vision, de trouver des moyens de la ralentir ainsi que de comprendre comment restaurer la vision. Le CCA est un organisme sans but lucratif qui rassemble des Canadiennes et des Canadiens qui vivent avec une perte de vision, notamment des personnes aveugles, aveugles et sourdes ou malvoyantes, afin de leur donner une raison d'être et de l'estime de soi tout en aidant chacun de ses membres à améliorer sa qualité de vie. L'INCA est un organisme sans but lucratif qui offre des programmes et fait de la défense d'intérêts pour aider les personnes atteintes de cécité et éliminer les obstacles à l'inclusion. RDVC est un organisme de services de santé qui offre des formations aux personnes aveugles ou malvoyantes afin de les aider à acquérir ou réacquérir des compétences clés de la vie quotidienne et à améliorer leur indépendance, leur sécurité et leur mobilité. Diabète Canada est un organisme de bienfaisance national œuvrant dans le domaine de la santé qui représente des millions de personnes au Canada touchées par le diabète. Sa mission est d'offrir de l'information et des services, de défendre les intérêts des personnes atteintes de diabète, de soutenir la recherche et d'en appliquer les résultats. Les données ont été recueillies en janvier 2020 au moyen d'un sondage en ligne destiné aux personnes du Canada atteintes de rétinopathie diabétique (RD) ou d'OMD diffusé à différents réseaux associés aux organismes à l'origine du sondage. En tout, 67 patients au Canada ont répondu au sondage. En avril 2020, le CCA a effectué un sondage distinct au sujet des répercussions de la COVID-19 sur les personnes aveugles, aveugles et sourdes ou malvoyantes du Canada, auquel 572 personnes ont répondu.

Dans l'ensemble, les répondants indiquent que la RD et l'OMD ont tous deux des répercussions importantes sur leur qualité de vie, notamment des répercussions négatives sur leur capacité à vaquer à des activités quotidiennes comme la lecture, l'utilisation d'un téléphone et la conduite, de l'anxiété au sujet de la possible aggravation de leur état et l'augmentation de leur dépendance envers d'autres personnes. Par ailleurs, d'après l'étude sur la COVID-19 du CCA, pendant la pandémie, la peur, l'anxiété, la solitude et d'autres répercussions psychosociales se sont intensifiées chez les patients atteints d'œdème maculaire lié à l'âge et de RD. Les répondants au sondage indiquent avoir déjà reçu différents traitements de la RD ou de l'OMD, parmi lesquels des antagonistes du VEGF et Ozurdex, et la plupart estiment que le traitement intravitréen a permis d'éviter l'aggravation de leur perte d'acuité visuelle. Pour ce qui est des aspects les plus difficiles de leurs visites d'injections oculaires, le déplacement et le temps d'attente sont au cœur de leurs préoccupations. Le faible nombre de répondants ayant reçu des injections il y a moins de 3 mois (soit 4,5 %) est étonnant et indique peut-être une faible adhésion aux injections. Les répondants mentionnent

les raisons suivantes pour l'annulation ou le report de leurs rendez-vous : ils étaient trop occupés pour se rendre au rendez-vous, ne se sentaient pas bien, n'ont trouvé personne pour les accompagner ou avaient « peur de recevoir l'injection ».

Même si aucune question du sondage ne demandait aux répondants leur avis sur les moyens d'améliorer leur expérience et leurs résultats, d'après les observations soumises, les patients préféreraient tout traitement qui réduirait la pression physique, psychologique et logistique à laquelle ils sont soumis. Un traitement moins effractif ou aussi effractif mais administré moins fréquemment pourrait aider à réduire cette pression.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS à l'occasion du présent examen, l'objectif du traitement de l'OMD est d'éliminer l'œdème maculaire et d'améliorer la vision tout en limitant le plus possible les complications liées au traitement. Les antagonistes du VEGF sont largement accessibles en traitement de première intention de l'OMD touchant le centre de la rétine, tandis que les stéroïdes (implant de dexaméthasone ou acétonide de triamcinolone) sont réservés aux patients pseudophaques ayant obtenu une réponse insuffisante aux antagonistes du VEGF, à ceux chez lesquels un tel traitement est contreindiqué (AVC ou infarctus du myocarde récent ou grossesse) ou à ceux qui n'ont pas les moyens financiers de payer de tels traitements. Même si les antagonistes du VEGF se sont montrés efficaces dans le traitement de l'OMD, jusqu'à 40 % des patients présentent une réponse insuffisante aux injections répétées d'antagonistes du VEGF; par conséquent, ces patients ont besoin d'autres options de traitement. De plus, un traitement par antagoniste du VEGF nécessite jusqu'à 5 administrations mensuelles, ce qui peut présenter un inconvénient chez certains patients. Ces traitements ont par ailleurs un coût élevé, ils peuvent entraîner des complications et il est possible que la vision ne s'améliore pas malgré le traitement. Les patients mentionnent souvent l'inconvénient de devoir s'absenter du travail pour recevoir les traitements mensuels ainsi que l'inconfort lié à l'injection.

Selon le clinicien expert consulté, les patients qui ont le plus de chances de répondre au traitement par l'implant de dexaméthasone sont ceux qui sont atteints d'OMD chronique, puisqu'ils ont probablement déjà une inflammation causée par l'OMD. L'épaisseur rétinienne centrale mesurée par tomographie par cohérence optique (TCO) et l'acuité visuelle constituent des critères d'évaluation importants en pratique clinique. Selon le clinicien expert, une réponse d'importance clinique au traitement par la dexaméthasone se traduirait par une amélioration de 5 lettres sur l'échelle d'acuité visuelle de Snellen ou une réduction de l'épaisseur rétinienne centrale mesurée par TCO d'au moins 50 microns. Des événements indésirables tels qu'un glaucome, une infection, un déplacement de l'implant vers la chambre antérieure de l'œil et le manque d'amélioration seraient pris en compte dans la décision d'abandonner le traitement par l'implant de dexaméthasone.

L'expert remarque que l'implant de dexaméthasone peut être administré en milieu non hospitalier, à l'hôpital (en consultation externe) ou dans une clinique spécialisée. C'est un ophtalmologue habitué à diagnostiquer et à traiter l'OMD qui doit poser le diagnostic, traiter et surveiller les patients qui reçoivent un implant de dexaméthasone.

Groupe de cliniciens

À l'occasion de l'examen, l'ACMTS a reçu des observations de 4 groupes de cliniciens : ECRS (12 cliniciens), la Retina Society of Alberta (8 cliniciens), la SCR (4 cliniciens) et Retina Specialists From Western Canada (7 cliniciens). ECRS est un groupe de spécialistes de la rétine indépendants exerçant à différents endroits de l'Est du Canada. La Retina Society of Alberta est une société de subsécialité du traitement médical et chirurgical de la rétine située à Edmonton qui offre des soins de la rétine dans la moitié nord de l'Alberta. La SCR représente les ophtalmologues du Canada qui concentrent principalement leurs activités dans le traitement chirurgical ou médical des maladies de la rétine et du vitré. Retina Specialists From Western Canada est un groupe de spécialistes de la rétine qui exercent dans l'ouest du Canada (Manitoba, Saskatchewan, Alberta, Colombie-Britannique). Les groupes de cliniciens partagent en grande partie l'avis du clinicien expert consulté par l'ACMTS.

Les groupes de cliniciens et le clinicien expert consulté s'accordent sur les principaux objectifs du traitement, les besoins non comblés des patients et les conditions de prescription. En plus des objectifs du traitement déjà mentionnés, les groupes de cliniciens mentionnent qu'un objectif important du traitement serait qu'il ait une durée d'action plus longue. Ils indiquent qu'il est possible de repérer les patients qui ne répondent pas aux antagonistes du VEGF après l'administration de 5 ou 6 doses, ou au moins 3 mois de traitement. ECRS, Retina Specialists From Western Canada et la SCR s'accordent pour dire que les patients peuvent changer d'antagoniste du VEGF en cas d'insuffisance de la réponse au premier traitement employé. Après l'échec d'un traitement par antagoniste du VEGF (ou si la réponse dure moins de 4 semaines d'après la Retina Society of Alberta), l'implant de dexaméthasone et la triamcinolone comptent parmi les options thérapeutiques envisageables. Par ailleurs, les groupes de cliniciens mentionnent que la dexaméthasone est particulièrement bien adaptée au traitement des patients pseudophaques et de ceux qui ont subi une vitrectomie en raison du risque prévisible et moins important d'augmentation de la PIO et de la plus longue durée d'action du traitement (le plus souvent environ 4 mois) par rapport à la triamcinolone.

Les groupes de cliniciens précisent que les patients atteints d'OMD touchant le centre de la rétine qui présentent une résistance au traitement de première intention par un antagoniste du VEGF après au moins 3 injections mensuelles seraient de bons candidats au traitement par la dexaméthasone. Les patients atteints d'OMD chez qui la dexaméthasone serait la moins appropriée sont ceux dont l'atteinte comporte une composante de traction (traction vitréomaculaire ou de la membrane épirétinienne), qui sont atteints d'un glaucome grave, qui ont déjà présenté une hausse de la PIO en réponse aux stéroïdes ou qui présentent des signes d'OMD chronique, les patients à l'œil aphaque ou ceux dont la capsule postérieure est endommagée.

Les groupes de cliniciens estiment que pour être d'importance clinique, une réponse au traitement de dexaméthasone devrait comprendre la résorption de l'OMD (réduction de l'épaisseur excédentaire du centre de la fovéa de 30 % à 50 %) selon une évaluation par TCO, une amélioration de l'acuité visuelle (soit au moins un score de 20/50 à l'échelle de Snellen ou l'équivalent), une diminution de la fréquence des traitements et une diminution du score de gravité du diabète. Les membres d'ECRS mentionnent également que les patients devraient faire l'objet d'une évaluation mensuelle au début du traitement puis tous les 3 mois, afin de mesurer la réponse au traitement et d'évaluer la durabilité de l'implant de dexaméthasone chez chacun des patients. Les groupes de cliniciens indiquent qu'il faudrait envisager l'abandon du traitement dans les cas suivants : présence d'OMD chronique, effets

secondaires possibles (hausse de la PIO, infection ou réponse inflammatoire, déplacement de l'implant dans la chambre antérieure) et absence d'amélioration clinique (aucune diminution de l'épaisseur de la rétine ni de la quantité de liquide).

Les groupes de cliniciens et le clinicien expert s'accordent pour dire que la durée d'action d'une injection de dexaméthasone est comprise entre 3 et 4 mois environ.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS. Les facteurs suivants sont considérés comme pouvant avoir une incidence majeure sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS pour l'implant intravitréen de dexaméthasone :

- amorçage du traitement;
- cessation;
- prescription;
- prestation des soins;
- aspects systémiques et économiques.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont offert des conseils sur les questions de mise en œuvre qui pourraient être soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Données probantes cliniques

Études de protocole acceptable

Dans sa nouvelle demande, le promoteur a fourni 11 études publiées en appui à sa demande initiale de remboursement de l'implant de dexaméthasone chez les patients pseudophaques ayant obtenu une réponse insuffisante à un traitement par antagoniste du VEGF. Une de ces 11 études, un essai clinique randomisé, est retenue dans la revue systématique de l'ACMTS. Une recherche documentaire n'a permis de trouver aucune étude autre que les essais pivots MEAD examinés à l'occasion de la demande initiale de remboursement d'Ozurdex.

Les essais MEAD-10 et MEAD-11 sont des essais pivots sur l'utilisation de l'implant de dexaméthasone dans le traitement de l'OMD. Comme l'ACMTS l'a indiqué dans sa recommandation de 2018, entre 9,1 % et 16,0 % des patients du sous-groupe de patients pseudophaques inclus dans ces essais avaient déjà reçu un antagoniste du VEGF, mais on ne connaît pas les réponses de ces patients à ce traitement. Étant donné l'incertitude entourant la réponse aux traitements antérieurs par antagoniste du VEGF et le fait que le plan et l'analyse des essais MEAD ne permettaient pas de déterminer l'efficacité de l'implant de dexaméthasone chez les patients pseudophaques atteints d'OMD qui avaient obtenu une réponse insuffisante au traitement par antagoniste du VEGF, les données de ces essais n'ont pas pu être utilisées à l'occasion de cette nouvelle demande de remboursement de l'implant de dexaméthasone.

Description de l'étude

Shah et ses collaborateurs (2016) ont effectué un essai prospectif randomisé de phase III avec insu dans un seul établissement des États-Unis. L'étude est financée grâce à une subvention d'Allergan à l'initiative du chercheur. Les patients atteints d'OMD n'ayant pas répondu suffisamment à un traitement par antagoniste du VEGF sont répartis aléatoirement entre le groupe du bévécizumab et le groupe de l'implant de dexaméthasone. Les patients dont les deux yeux répondent aux critères d'admissibilité reçoivent un traitement dans un œil (après randomisation) et l'autre dans l'autre œil. L'essai dure 7 mois, durant lesquels les patients font l'objet d'un suivi mensuel.

Les patients admissibles sont des adultes de 18 ans ou plus atteints de diabète de type 1 ou de type 2 dont la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) est comprise entre 24 et 78 lettres selon l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, soit l'étude sur le traitement précoce de la rétinopathie diabétique), soit l'équivalent d'une acuité visuelle comprise entre 20/32 et 20/320 à l'échelle de Snellen. Les patients doivent être atteints d'OMD persistant, soit une épaisseur du sous-champ central supérieure à 340 µm par TCO en cohérence spectrale, malgré au moins 3 injections d'antagoniste du VEGF au cours des 5 derniers mois. Les critères d'évaluation principaux sont la variation moyenne de l'acuité visuelle et de l'épaisseur du sous-champ central entre le début et le 7^e mois de l'essai. Les autres critères d'évaluation comprennent des critères relatifs à l'innocuité ainsi que la proportion de patients qui ont gagné 10 et 15 lettres au 7^e mois par rapport au départ.

Entre le 29 janvier et le 15 octobre 2014, 50 yeux de 45 patients (moyenne d'âge de 61 ans; écart-type [ÉT] de 10 ans) ont été admis à l'étude, parmi lesquels 23 ont été affectés au groupe du bévécizumab et 27, à celui de l'implant de dexaméthasone. La plupart des yeux appartenaient à des patients atteints de diabète de type 2 (20 yeux [soit 87 %] dans le groupe du bévécizumab et 27 yeux [soit 100 %] dans le groupe de l'implant de dexaméthasone). Neuf yeux (soit 39 %) étaient pseudophaques dans le groupe du bévécizumab, contre 14 (soit 52 %) dans le groupe de l'implant de dexaméthasone, le reste des yeux étant phaques. La MAVC moyenne était de 59 lettres à l'échelle ETDRS (ÉT de 13) dans le groupe du bévécizumab et de 59 lettres à l'échelle ETDRS (ÉT de 12) dans le groupe de la dexaméthasone.

Les patients du groupe du bévécizumab reçoivent une injection intravitréenne de 1,25 mg (dans 0,05 ml) de bévécizumab au départ puis une fois par mois s'ils répondent aux critères de répétition du traitement. Les patients du groupe de l'implant de dexaméthasone reçoivent un implant contenant 0,7 mg de dexaméthasone au départ, au 3^e mois et au 6^e mois. Si l'œil ne répond pas aux critères de répétition du traitement au 3^e mois, alors l'implant de dexaméthasone est administré le 4^e mois. Si l'œil ne répond pas aux critères de répétition du traitement au 6^e mois, alors une injection de placebo est administrée. Un nouveau traitement n'est administré que si l'acuité visuelle est inférieure à 83 lettres ou si l'épaisseur du sous-champ central est supérieure ou égale à 300 µm.

Le nombre moyen d'injections intravitréennes antérieures d'antagonistes du VEGF est de 15 (ÉT de 11) dans le groupe du bévécizumab et de 18 (ÉT de 12) dans le groupe de l'implant de dexaméthasone. Onze yeux du groupe du bévécizumab et 29 du groupe de l'implant de dexaméthasone avaient reçu précédemment des injections intravitréennes de triamcinolone. Le nombre moyen d'injections intravitréennes antérieures de ce médicament est de 8 (ÉT de 6) dans le groupe du bévécizumab et de 9 (ÉT de 6) dans le groupe de l'implant de dexaméthasone. Trois yeux de chacun des groupes avaient déjà reçu un implant de dexaméthasone.

Effcacité

Acuité visuelle

La MAVC moyenne au 7^e mois est de 64 lettres à l'échelle ETDRS (ÉT de 11) pour les yeux ayant reçu l'implant de dexaméthasone, et de 65 lettres à l'échelle ETDRS (ÉT de 16) pour les yeux ayant reçu le bévacizumab. La variation moyenne de MAVC par rapport au départ au 7^e mois est de 5,8 lettres à l'échelle ETDRS (ÉT de 7,6) pour les yeux ayant reçu l'implant de dexaméthasone et de 5,6 lettres à l'échelle ETDRS (ÉT de 6,1) pour les yeux ayant reçu le bévacizumab, la valeur de p étant de 0,785 pour la comparaison entre les groupes. Le nombre moyen d'yeux ayant gagné 10 lettres au 7^e mois par rapport au départ est de 9 (soit 33 %) dans le groupe de l'implant de dexaméthasone et de 6 (soit 26 %) dans le groupe du bévacizumab. Le nombre moyen d'yeux ayant gagné 15 lettres au 7^e mois par rapport au départ est de 4 (soit 15 %) dans le groupe de l'implant de dexaméthasone et de 3 (soit 13 %) dans le groupe du bévacizumab. Dans les deux groupes de traitement, aucun œil n'a perdu 10 ou 15 lettres. Le temps moyen écoulé avant le gain de 10 lettres est de 3,5 mois (ÉT de 1,9) dans le groupe de l'implant de dexaméthasone et de 3,6 mois (ÉT de 1,9) dans le groupe du bévacizumab.

Épaisseur du sous-champ central

Il manquait les mesures de l'épaisseur du sous-champ central à une visite pour un œil et à 3 visites pour un autre œil du groupe du bévacizumab, et à une visite chacun pour deux yeux du groupe de l'implant de dexaméthasone.

L'épaisseur du sous-champ central moyen au 7^e mois est de 336 μm (ÉT de 89) dans le groupe de l'implant de dexaméthasone et de 471 μm (ÉT de 157) dans le groupe du bévacizumab. L'épaisseur du sous-champ central a diminué en moyenne de 122 μm (ÉT de 120) dans le groupe de l'implant de dexaméthasone, et de 13 μm (ÉT de 105) dans le groupe du bévacizumab ($p = 0,001$).

Effets néfastes (innocuité)

Les événements indésirables (EI) autres que les effets néfastes spécifiques, les EI oculaires graves et les EI généraux graves n'étaient pas rapportés systématiquement. Le traitement à l'étude n'a été arrêté chez aucun patient en raison d'EI, et aucun décès n'est survenu. Deux yeux du groupe de l'implant de dexaméthasone (soit 7 %) et 3 yeux du groupe du bévacizumab (soit 13 %) ont présenté des EI oculaires graves. Un œil du groupe de la dexaméthasone (soit 4 %) et 4 yeux du groupe du bévacizumab (soit 17 %) ont présenté des EI généraux graves.

Une PIO supérieure à 21 mm Hg a été signalée lors d'au moins une visite pour 14 yeux (soit 52 %) dans le groupe de l'implant de dexaméthasone et pour aucun œil dans le groupe du bévacizumab. Une plus grande proportion d'yeux recevant l'implant de dexaméthasone ont présenté une hausse de PIO dont la maîtrise a nécessité l'utilisation de traitements du glaucome ($n = 13$, soit 50 %) que dans le groupe du bévacizumab ($n = 1$, soit 5 %). Quel que soit le groupe de traitement, aucun œil n'a eu besoin d'une intervention chirurgicale ou au laser pour le traitement d'un glaucome. Une aggravation de la cataracte a été signalée pour 7 yeux (soit 26 %) du groupe de l'implant de dexaméthasone et 4 yeux (soit 17 %) du groupe du bévacizumab. Aucun cas d'endophtalmie n'a été signalé ni dans l'un, ni dans l'autre des groupes.

Évaluation critique

Malgré la répartition aléatoire, certaines caractéristiques initiales diffèrent selon les groupes; ainsi, il y avait davantage de patients pseudophaque dans le groupe de la dexaméthasone et davantage de patients atteints de diabète de type 1 dans le groupe du bévacizumab. Étant donné la taille relativement petite de chacun des groupes, ces différences pourraient ne pas être d'importance clinique. Néanmoins, elles minent le caractère d'ECR de l'étude et portent à croire que les caractéristiques des patients qui pourraient influencer sur les résultats n'ont pas été distribuées équitablement entre les groupes de traitement. Par ailleurs, d'autres facteurs parasites potentiels (comme la valeur initiale de la maîtrise du diabète selon le taux d'hémoglobine glyquée ou l'hyperlipidémie, qui peut aggraver les exsudats rétinien) n'ont pas été relevés.

Les hypothèses n'ont pas été formulées clairement et aucun ajustement n'a été effectué pour tenir compte des valeurs multiples; de plus, l'essai n'avait probablement pas la puissance statistique nécessaire pour détecter les différences statistiquement significatives entre les deux groupes. Aucune analyse par sous-groupes n'a été effectuée pour les yeux pseudophaques. Les antécédents de cataracte au départ et les opérations de la cataracte pendant l'étude pourraient avoir eu des effets sur l'acuité visuelle et l'épaisseur du sous-champ central, puisque les yeux des patients admis à l'étude étaient phaqes; cependant, cette information n'a pas été relevée clairement et l'effet potentiel de ces aspects est inconnu.

Il existe peut-être un biais de sélection à l'avantage de l'implant de dexaméthasone, étant donné la possibilité que les patients répondent mal à un traitement par antagoniste du VEGF d'après leurs antécédents thérapeutiques (le nombre moyen d'injections d'antagonistes du VEGF reçues était de 15 dans le groupe du bévacizumab et de 18 dans le groupe de l'implant de dexaméthasone). Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, l'inflammation pourrait avoir joué un rôle plus important sur l'étiologie de l'OMD dans la population de l'étude par rapport aux patients ayant reçu un moins grand nombre d'injections d'antagonistes du VEGF. Cependant dans cette étude, l'influence des antécédents thérapeutiques (qui comprennent également les injections d'acétonide de triamcinolone et les implants de dexaméthasone chez certains patients) sur la réponse au traitement reste incertaine.

Le bévacizumab pourrait ne pas être l'antagoniste du VEGF de comparaison le plus approprié dans l'ECR, étant donné que les patients avaient déjà reçu en moyenne entre 15 et 18 injections d'antagonistes du VEGF avant leur recrutement. On ne sait pas si les patients avaient reçu uniquement du bévacizumab ou s'ils étaient passés à d'autres antagonistes du VEGF. D'après le clinicien expert consulté par l'ACMTS, il est probable que les patients qui présentent une réponse insuffisante au premier antagoniste du VEGF qu'ils reçoivent passent à un autre antagoniste du VEGF avant que l'utilisation d'un corticostéroïde comme l'implant de dexaméthasone soit envisagée.

La fréquence d'administration de la dexaméthasone ne correspond pas à la posologie autorisée par Santé Canada dans la monographie du produit; elle est cependant cohérente avec l'intervalle de 3 à 4 mois entre les traitements jugé approprié et avec l'utilisation de la dexaméthasone dans la pratique, selon le clinicien expert.

Comparaisons indirectes

Aucune donnée probante indirecte pertinente n'est incluse dans la demande du promoteur ni relevée dans la recherche documentaire effectuée par l'ACMTS.

Autres données pertinentes

Sur les 10 autres études incluses dans la nouvelle demande du promoteur, on compte deux études d'observation rétrospectives (Busch et ses collaborateurs [2018] et Thomas et ses collaborateurs [2016]) comportant des comparaisons pertinentes; elles ont été résumées et évaluées. Le reste des études soumises sont des études d'observation publiées; cependant, aucune ne comprend de comparaison pertinente et elles comportent toutes d'importantes limites. Elles ne permettent donc pas de combler adéquatement les lacunes soulevées par le CCEM et leur analyse n'a pas été poussée davantage.

Description des études

L'étude de Busch et ses collaborateurs (2018) est une étude cas-témoins rétrospective multicentrique conçue pour comparer l'efficacité de la poursuite du traitement par antagoniste du VEGF par rapport au passage à l'implant de dexaméthasone en matière de résultats fonctionnels et anatomiques dans les yeux atteints d'OMD ayant présenté une réponse insuffisante aux 3 premières injections d'antagoniste du VEGF. Les yeux admissibles n'avaient jamais été traités lors de la première consultation des patients, puis ils ont reçu 3 injections mensuelles d'un antagoniste du VEGF (aflibercept, ranibizumab ou bévacizumab) à la dose d'attaque qui ont entraîné une réponse insuffisante. Un gain de 5 lettres ou moins en acuité visuelle (y compris les pertes d'acuité) ou une réduction de l'épaisseur du sous-champ central de moins de 20 % par TCO en cohérence spectrale un mois après la troisième injection d'antagoniste du VEGF était qualifié de réponse insuffisante.

Les yeux admissibles poursuivent le traitement par antagoniste du VEGF ou passent à l'implant de dexaméthasone (appelés ci-après groupe « de l'implant de dexaméthasone ») après au maximum une injection d'antagoniste du VEGF supplémentaire. L'acuité visuelle et l'épaisseur du sous-champ central des patients sont évaluées au départ, au 3^e mois (après 3 injections d'antagoniste du VEGF), au 12^e mois et soit au 6^e, soit au 9^e mois. Le suivi dure 9 mois (du 3^e au 12^e mois). Les critères d'évaluation principaux sont les variations de l'acuité visuelle et de l'épaisseur du sous-champ central entre le 3^e et le 12^e mois. Les critères d'évaluation secondaires sont la variation de l'aire sous la courbe (ASC) normalisée de l'acuité visuelle et de l'épaisseur du sous-champ central entre le 3^e et le 12^e mois et la proportion d'yeux ayant gagné 10 lettres ou plus ou 5 lettres ou plus en acuité visuelle. Au total, 110 yeux de 105 patients, parmi lesquels 72 yeux (n = 67 patients) ont reçu uniquement l'antagoniste du VEGF et 38 yeux (n = 38 patients) sont passés à l'implant de dexaméthasone.

Un appariement des scores de propension a été effectué entre les yeux recevant uniquement le traitement antagoniste du VEGF et les yeux du groupe de l'implant de dexaméthasone. Au total, 38 yeux (de 38 patients) ont été inclus dans le groupe de l'antagoniste du VEGF apparié puis comparés avec le groupe de l'implant de dexaméthasone. La moyenne d'âge des patients du groupe de l'antagoniste du VEGF apparié est de 61,2 ans, contre 63,1 ans dans le groupe de l'implant de dexaméthasone. Au total, 15 yeux (soit 39,5 %) du groupe de l'antagoniste du VEGF apparié étaient pseudophaques, contre 18 yeux (soit 47,7 %) dans le groupe de l'implant de dexaméthasone. L'acuité visuelle moyenne au 3^e mois était de 0,52 logMAR (soit entre 55 et 61 lettres à l'échelle ETDRS, environ) dans le groupe de l'antagoniste du VEGF apparié et de 0,53 logMAR (soit entre 55 et 61 lettres à l'échelle ETDRS, environ) dans le groupe de l'implant de dexaméthasone. L'épaisseur moyenne du sous-champ central au 3^e mois était de 444,0 µm (ÉT de 118,3) dans le groupe de l'antagoniste du VEGF apparié et de 472,1 µm (ÉT de 124,1) dans le groupe de l'implant de dexaméthasone.

Thomas et ses collaborateurs (2016) ont effectué une étude rétrospective comparative de séries de cas afin d'évaluer l'efficacité des réponses thérapeutiques dans les yeux controlatéraux de patients atteints d'OMD « récalcitrant » ayant poursuivi le traitement par antagoniste du VEGF par rapport à ceux ayant reçu l'implant de dexaméthasone. Les patients admissibles étaient atteints d'OMD bilatéral et avaient reçu antérieurement des injections intravitréennes mensuelles d'un antagoniste du VEGF (le ranibizumab) dans les deux yeux. L'OMD était qualifié de récalcitrant si le traitement par antagoniste du VEGF régulier (mensuel) se poursuivait pendant au moins 3 mois et qu'un œdème maculaire central persistait (de plus de 300 μm) ou que la réponse au traitement dans les deux yeux était minime (soit moins de 25 % de réduction de l'épaisseur maculaire centrale). Les patients recevaient un implant de dexaméthasone dans un œil et poursuivaient le traitement par antagoniste du VEGF à intervalles réguliers dans l'autre œil. Une évaluation de suivi avait lieu toutes les 4 à 6 semaines pendant l'étude de 3 mois. L'acuité visuelle, l'épaisseur maculaire centrale et la PIO étaient évaluées lors de chaque visite. La cohorte comportait 11 yeux ayant reçu l'implant de dexaméthasone et 11 yeux controlatéraux ayant poursuivi le traitement par le ranibizumab pendant les 3 mois de l'étude.

La moyenne d'âge des 11 patients recrutés était de 62 ans (entre 51 et 84 ans). Tous les patients étaient atteints de diabète de type 2 et avaient un taux d'HbA_{1c} de 6,51 % en moyenne (entre 5,9 % et 7,0 %) lors de la mesure la plus récente. Les yeux recevant les implants de dexaméthasone avaient reçu un nombre médian de 8,0 injections d'antagonistes du VEGF au début de l'étude, contre un nombre médian de 8,5 injections d'antagoniste du VEGF dans les yeux controlatéraux recevant le ranibizumab. Huit yeux recevant l'implant de dexaméthasone et 7 yeux recevant le ranibizumab étaient pseudophaques.

Efficacité

Acuité visuelle

Lors de l'étude de Busch et ses collaborateurs, les yeux qui sont passés à l'implant de dexaméthasone avaient une acuité visuelle moyenne de 0,41 logMAR (soit entre 61 et 65 lettres à l'échelle ETDRS, environ) au 12^e mois, contre 0,53 logMAR (soit entre 55 et 61 lettres à l'échelle ETDRS, environ) dans le groupe apparié ayant reçu l'antagoniste du VEGF. La variation moyenne de l'acuité visuelle entre le 3^e mois (après 3 ou 4 doses initiales d'antagoniste du VEGF) et le 12^e mois était une augmentation de 6,1 lettres à l'échelle ETDRS dans les yeux du groupe de l'implant de dexaméthasone contre une diminution de 0,4 lettre dans les yeux du groupe correspondant ayant reçu l'antagoniste du VEGF ($p = 0,004$, analyse multivariée).

D'après l'aire sous la courbe (ASC), la variation moyenne de l'acuité visuelle entre le 3^e mois et le 12^e mois était une augmentation de 15,2 lettres à l'échelle ETDRS dans les yeux du groupe de l'implant de dexaméthasone contre une augmentation de 2,4 lettres dans les yeux du groupe correspondant ayant reçu l'antagoniste du VEGF ($p = 0,008$, analyse multivariée).

Lors de l'étude de Thomas et ses collaborateurs, l'acuité visuelle moyenne au départ était de 0,415 logMAR (soit entre 61 et 65 lettres à l'échelle ETDRS, environ) dans les yeux recevant les implants de dexaméthasone contre 0,394 logMAR (soit entre 65 et 70 lettres à l'échelle ETDRS, environ) dans les yeux poursuivant le traitement par le ranibizumab. L'acuité visuelle moyenne s'est améliorée dans les deux groupes au 3^e mois, l'acuité étant de 0,261 logMAR (soit entre 70 et 76 lettres à l'échelle ETDRS, environ) dans le groupe de l'implant de dexaméthasone et de 0,269 logMAR (soit entre 70 et 76 lettres à l'échelle ETDRS,

environ) dans les yeux poursuivant le traitement par le ranibizumab. La différence entre les groupes n'a pas atteint le seuil de signification statistique.

Épaisseur du sous-champ central

Lors de l'étude de Busch et ses collaborateurs, l'épaisseur moyenne du sous-champ central au 12^e mois était de 380,3 µm dans le groupe de l'implant de dexaméthasone contre 462,5 µm dans le groupe de l'antagoniste du VEGF. La variation moyenne de l'épaisseur du sous-champ central entre le 3^e et le 12^e mois est une diminution de 92,8 µm dans les yeux recevant l'implant de dexaméthasone contre une augmentation de 18,3 µm dans les yeux recevant l'antagoniste du VEGF.

Épaisseur maculaire centrale

Lors de l'étude de Thomas et ses collaborateurs, l'épaisseur maculaire centrale a diminué dans les deux groupes de traitement entre le départ et le 3^e mois, avec une diminution plus importante dans le groupe de la dexaméthasone (diminution nette de 105,8 µm) que dans le groupe du ranibizumab (diminution nette de 47,9 µm). L'épaisseur maculaire centrale moyenne au 3^e mois était de 355,6 µm (ÉT de 110,2) dans le groupe de l'implant de dexaméthasone et de 373,2 µm (ÉT de 142,6) dans le groupe du ranibizumab.

Effets néfastes (innocuité)

L'étude de Busch et ses collaborateurs ne comportait pas de données sur l'innocuité. Une endophtalmie, une hémorragie vitréenne, un décollement de la rétine, une altération ou une subluxation du cristallin ont été signalés dans les deux groupes de traitement de l'étude de Thomas et ses collaborateurs. Deux yeux recevant la dexaméthasone ont présenté une PIO supérieure à 30 mm Hg pendant l'étude sans avoir besoin de médicaments pour abaisser cette PIO, qui est revenue à des valeurs normales à la fin de l'étude.

Évaluation critique

Les deux études comportent plusieurs limites qui ont des répercussions sur l'interprétation de leurs résultats et leur généralisabilité aux patients pseudophaques atteints d'OMD qui ont eu une réponse insuffisante à un traitement par antagoniste du VEGF.

On ne sait pas si les méthodes et procédures utilisées par chacun des établissements participant à l'étude de Busch et ses collaborateurs pour rassembler les données étaient normalisées, ce qui pourrait introduire une variabilité dans les mesures selon les établissements. Aucune des deux études ne précise si la qualité des mesures des résultats a fait l'objet d'une validation (exhaustivité et exactitude) avant le début de l'étude; par conséquent, les renseignements pourraient être biaisés, mais le sens du biais est incertain.

Dans l'étude de Busch et ses collaborateurs, des méthodes d'appariement des coefficients de propension ont été utilisées afin de s'assurer que les facteurs pronostiques au départ et les facteurs parasites potentiels des deux groupes à l'étude étaient comparables. Les différences de caractéristiques ont été évaluées par régression logistique à une seule variable (une approche non recommandée, puisque les valeurs de p des comparaisons des facteurs initiaux entre les groupes de traitements dépendent de la taille de l'échantillon). Cependant, la raison du choix des facteurs d'appariement n'a pas été fournie; on ne sait pas vraiment si les groupes ont été correctement appariés, puisqu'on dispose de peu de détails sur l'évaluation de l'équilibre qui permettraient de vérifier la qualité de l'appariement; par ailleurs, la distribution de ces facteurs n'a pas été consignée. L'étude de Thomas et ses collaborateurs (2016) portait sur les deux yeux des patients, ce qui pourrait avoir réduit la variabilité de certains facteurs

parasites et d'autres mesures. Bien que les principaux facteurs parasites d'importance chez les patients atteints d'OMD aient été évalués au début de l'étude, il pourrait y avoir d'autres facteurs parasites (comme le traitement de fond et les médicaments pris en concomitance) qui pourraient avoir des répercussions sur les résultats de l'étude. Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, des facteurs clés comme le type de diabète, le taux de maîtrise du diabète et la présence ou non de cataracte au départ (surtout parce que l'échantillon comprenait à la fois des yeux phaques et pseudophaques) auraient dû être pris en compte.

L'exposition au traitement (nombre d'injections) est consignée dans l'étude de Busch et ses collaborateurs, mais on ne sait pas avec certitude si les patients qui ont terminé la période initiale d'administration de l'antagoniste du VEGF ont poursuivi le traitement avec le même médicament ou s'ils ont pu changer d'antagoniste du VEGF. Si les patients ont poursuivi le traitement par l'antagoniste du VEGF auquel ils ont présenté une réponse insuffisante lors de la phase initiale, cela pourrait avoir biaisé les résultats à l'avantage de l'implant de dexaméthasone. Les traitements additionnels administrés aux patients (y compris les hypertenseurs oculaires) ont été consignés dans l'étude de Busch et ses collaborateurs (2018). Certains déséquilibres semblent exister dans les données en matière de photocoagulation panrétinienne et d'interventions chirurgicales de la cataracte pendant la période de l'étude, ce qui est problématique puisque ces éléments peuvent être des facteurs parasites en matière d'évaluation de l'efficacité; on ne sait pas non plus si ces déséquilibres sont indicateurs de différences sous-jacentes entre les deux groupes. L'étude de Thomas et ses collaborateurs ne comportait pas de données sur les traitements concomitants.

Ni la QVLS, ni d'autres paramètres importants du protocole de l'ACMTS n'ont été consignés dans l'une ou l'autre des études. L'efficacité de l'implant de dexaméthasone sur la QVLS et d'autres résultats des patients des deux groupes à l'étude est incertaine.

On ne connaît pas les stratégies thérapeutiques (posologie et intervalles de traitement) utilisées dans les études, et on ne sait pas non plus si ces stratégies varient selon les établissements pour l'étude de Busch et ses collaborateurs (2018). Cela complique l'évaluation de la généralisabilité des interventions, en particulier dans les groupes recevant l'antagoniste du VEGF.

Tant des patients phaques que des patients pseudophaques ont été recrutés dans les deux études, alors que l'indication autorisée par Santé Canada ne comprend que les patients pseudophaques. Les échantillons étaient de petite taille et on ne dispose d'aucune analyse en fonction du type de cristallin. Par conséquent, la généralisabilité des résultats aux patients atteints d'OMD pseudophaques est incertaine. Les études ne rapportent pas certaines caractéristiques importantes des patients (type de diabète, taux d'HbA_{1c} initial, médicaments de maîtrise de la glycémie), il n'est donc pas possible de déterminer avec certitude si la population de l'étude peut être généralisée à la pratique clinique.

Selon le clinicien expert consulté, la durée de l'étude de Thomas et ses collaborateurs est relativement courte et pourrait ne pas permettre d'évaluer adéquatement l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'implant de dexaméthasone sur les yeux des patients atteints d'OMD.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 1 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de Markov
Population cible	Adultes pseudophaques atteints d'OMD et n'ayant pas répondu suffisamment à un traitement par antagoniste du VEGF.
Traitements	Implant intravitréen de dexaméthasone
Prix indiqué	Implant intravitréen de dexaméthasone, 0,7 mg, injection à usage unique : 1 446,03 \$
Cout du traitement	Entre 2 892 \$ et 5 784 \$ par an (entre 2 et 4 injections)
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonistes du VEGF (parmi lesquels l'aflibercept et le ranibizumab) • Acétonide de triamcinolone
Perspective	Payeur public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	15 ans
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> • Données sur l'efficacité de l'implant de dexaméthasone issues des deux études MEAD (2 ECR de phase III menés contre placebo). • Le promoteur a supposé que les implants de dexaméthasone sont aussi efficaces que tous les comparateurs.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'hypothèse selon laquelle les implants de dexaméthasone ont une efficacité équivalente à celle de tous les comparateurs est associée à une forte incertitude, et les données probantes soumises n'étaient pas adéquatement cette hypothèse. Aucun ECR n'a été effectué pour comparer directement l'implant de dexaméthasone au ranibizumab, à l'aflibercept ou à la triamcinolone, et le promoteur a estimé qu'une comparaison indirecte des traitements n'était pas faisable. Les études soumises par le promoteur pour justifier l'équivalence de l'efficacité des différents traitements présentent des limites méthodologiques et sont mal généralisables à la population ciblée par la demande de remboursement. • Le bévacizumab et le brolicizumab n'ont pas été inclus dans l'analyse du promoteur, ce qui n'est pas approprié selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS. • Les traitements par antagonistes du VEGF ont été groupés et pondérés au lieu d'être pris en compte comme des traitements individuels, ce qui n'est pas représentatif du profil d'efficacité et d'innocuité de chacun de ces traitements. • La fréquence d'administration de l'implant de dexaméthasone est incertaine. Dans sa demande, le promoteur prévoit des injections ayant lieu tous les 6 mois, ce qui correspond à ce qui est indiqué dans la monographie approuvée par Santé Canada. Selon le clinicien expert, il pourrait être nécessaire d'effectuer des administrations plus fréquentes dans la pratique clinique, et les patients pourraient recevoir jusqu'à 4 implants de dexaméthasone par an.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Étant donné les limites importantes des données probantes cliniques existantes, les effets cliniques comparatifs de l'implant de dexaméthasone, des antagonistes du VEGF et de la triamcinolone chez la population ciblée par la demande de remboursement sont incertains. Dans sa réanalyse, l'ACMTS a supposé qu'il n'y avait aucune différence d'effet entre les traitements (c'est-à-dire pas de différence en matière d'AVAQ), et effectué une comparaison des couts de l'implant de dexaméthasone et de ses

Aspect	Description
	<p>comparateurs afin de constater les différences en la matière. L'hypothèse d'équivalence de l'efficacité est prudente, puisque les données probantes sont insuffisantes pour conclure que l'implant de dexaméthasone n'est pas moins efficace que ses comparateurs dans la population ciblée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le cout annuel des implants de dexaméthasone est de 2 892 \$, ce qui revient plus cher que le bécacizumab et la triamcinolone (cout annuel compris entre 2 et 138 \$), mais moins cher que l'aflibercept et le ranibizumab (cout annuel compris entre 9 923 \$ et 19 399 \$). • Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcout de l'implant de dexaméthasone par rapport aux options thérapeutiques accessibles actuellement. Le prix de l'implant de dexaméthasone indiqué par le promoteur devrait être réduit d'au moins 99 % pour être équivalent à celui du traitement comparateur remboursé le moins cher (la triamcinolone).

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECR = essai contrôlé randomisé; OMD = œdème maculaire diabétique; VEGF = facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse du promoteur : la proportion de parts de marché attribuées à la triamcinolone est surestimée et la fréquence d'administration des implants de dexaméthasone est incertaine.

Dans sa réanalyse, l'ACMTS a modifié les parts de marché de la triamcinolone et des antagonistes du VEGF ainsi que le nombre d'implants de dexaméthasone administrés annuellement. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, qui part de l'hypothèse d'une administration de 2 implants de dexaméthasone par patient et par an, le remboursement des implants de dexaméthasone entraînerait des économies de 959 445 \$ la première année, de 1 660 656 \$ la deuxième année et de 2 378 903 \$ la troisième année, pour des économies totales sur trois ans de 4 999 004 \$. L'augmentation de la fréquence d'administration en pratique clinique entraînerait une diminution des économies réalisées sur trois ans; ainsi, avec 4 injections par an, le remboursement des implants de dexaméthasone serait associé à des économies de 1 905 534 \$ sur trois ans.

L'ACMTS n'a pas été en mesure de quantifier l'utilisation du bécacizumab en raison de la structure du modèle soumis par le promoteur et du manque de données sur les parts de marché. Si l'implant de dexaméthasone prenait la place du bécacizumab, alors les économies prévues pourraient ne pas se concrétiser et le remboursement des implants de dexaméthasone pourrait entraîner un surcout pour les régimes d'assurance médicaments.

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, MM. Dan Dunsky, Morris Joseph et Bob Gagné, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion : Le 27 octobre 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.