

Recommandation en vue du remboursement

Clascotérone (Winlevi)

Indication : Dans le traitement topique de l'acné vulgaire chez le patient ou la patiente de 12 ans ou plus.

Promoteur : Sun Pharma Canada.

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

Résumé

Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Winlevi?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Winlevi dans le traitement topique de l'acné vulgaire chez les patients et patientes de 12 ans et plus.

Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes issues de deux essais cliniques montrent que Winlevi augmente le taux de réussite thérapeutique (selon une mesure de la gravité globale de l'acné) par rapport à l'excipient seul (sans le principe actif).
- Les patients et patientes font état d'un besoin de traitements qui améliorent l'état de la peau (c.-à-d. qui réduisent le nombre de lésions acnéiques et préviennent l'apparition de cicatrices) et la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Cependant, s'appuyant sur les données probantes examinées lors des réunions de premier examen et de reconsidération, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) ne peut pas déterminer si Winlevi répondrait aux besoins non comblés par rapport aux autres traitements actifs. L'équivoque provient des données manquantes, de l'absence de données sur la QVLS et de l'incertitude quant à la signification clinique des résultats. Les données probantes indirectes soumises présentent des limites qui rendent également incertaines l'efficacité et la tolérabilité comparatives de Winlevi par rapport à d'autres traitements contre l'acné.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'acné vulgaire?

L'acné vulgaire est une maladie de peau caractérisée par des lésions non inflammatoires (p. ex. comédons ouverts ou fermés) et inflammatoires (p. ex. boutons et nodules) qui apparaissent habituellement sur le visage, le cou, le haut du dos et la poitrine. L'acné touche environ 5,6 millions de personnes au Canada.

Besoins non comblés en contexte d'acné vulgaire

Les patients et patientes de même que les médecins en pratique clinique expriment le besoin d'avoir accès à des options thérapeutiques efficaces et sûres qui améliorent l'état de la peau, préviennent les cicatrices acnéiques et la pigmentation, ne sont pas irritantes, agissent rapidement et améliorent la qualité de vie.

Résumé

Combien coute Winlevi?

Le traitement par Winlevi devrait couter annuellement près de 5 899 \$ par personne.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser la clascotéronne dans le traitement topique de l'acné vulgaire chez les patients et patientes de 12 ans et plus.

Justification

L'acné vulgaire est une affection courante pour laquelle il existe de nombreuses options thérapeutiques; cependant, le CCEM souligne que des besoins non comblés persistent. Les patients et patientes de même que les médecins en pratique clinique soulèvent le besoin d'options de traitement additionnelles qui améliorent l'état de la peau, préviennent les séquelles de l'acné (apparition de cicatrices et pigmentation), agissent plus rapidement et améliorent le QVLS, et dont les effets secondaires irritants sont atténués. Le CCEM note que, comparativement à l'excipient seul, la clascotéronne pourrait offrir une option thérapeutique additionnelle qui réduirait les lésions acnéiques et les effets secondaires irritants. Cependant, le CCEM ne peut pas prouver que la clascotéronne répond à plusieurs des besoins non comblés comparativement aux autres traitements contre l'acné, notamment l'amélioration de l'état de la peau, la réduction de l'apparition de cicatrices et l'amélioration de le QVLS et de la santé mentale.

Deux essais cliniques randomisés (ECR) de phase III à double insu (CB-03-01/25 et CB-03-01/26) menés auprès de patients et patientes de 9 ans et plus présentant une acné vulgaire modérée ou grave montrent que, comparativement à l'excipient seul, le traitement par la clascotéronne permet à un plus grand nombre d'obtenir une réussite thérapeutique, cette dernière étant définie par un score à l'évaluation globale réalisée par le chercheur (IGA, pour *Investigator's Global Assessment*) de 0 (élimination des lésions) ou de 1 (élimination quasi complète des lésions), et par une réduction d'au moins 2 points à l'échelle de l'IGA depuis le début du traitement (18,8 % et 20,8 % dans le groupe de la clascotéronne par rapport à 8,9 % et 6,5 % dans le groupe de l'excipient, rapport de cotes [RC] = 2,36 [IC à 95 %, de 1,4 à 3,9; P = 0,0008] et RC = 3,8 [IC à 95 %, de 2,2 à 6,4; P < 0,0001], respectivement). Cependant, bien que les résultats concernant les effets cliniquement importants sur l'état de la peau – variation du nombre de lésions non inflammatoires (NLNI) depuis le début du traitement, nombre de lésions inflammatoires (NLI) et nombre de lésions total (NLT) – sont statistiquement significatifs dans les essais pivots comparativement à l'excipient seul, les données probantes sont incertaines en raison des nombreuses données manquantes, et les résultats n'ont pas atteint le seuil de différence minimale importante sur le plan clinique comparativement à l'excipient seul. De plus, le CCEM souligne l'absence de données comparatives directes par rapport à d'autres traitements contre l'acné. Ces limites empêchent le CCEM de déterminer si la clascotéronne répond aux besoins non comblés soulevés.

Malgré le nombre d'options thérapeutiques offertes, il n'y a pas de données probantes comparatives directes sur la clascotéronne par rapport à d'autres traitements contre l'acné vulgaire. Des limites importantes de la métaanalyse en réseau (MR) soumise par le promoteur, notamment l'hétérogénéité des populations

et l'absence de comparateurs, empêchent le CCEM de tirer des conclusions fermes sur la tolérabilité et l'efficacité comparatives de la clascotéronne par rapport à d'autres traitements actifs.

Points de discussion

- **Demande de reconsidération** : Le promoteur présente une demande de reconsidération de la recommandation provisoire initiale de ne pas rembourser la clascotéronne dans le traitement topique de l'acné vulgaire chez le patient ou la patiente de 12 ans ou plus. Les cinq enjeux soulevés par le promoteur dans sa demande de reconsidération qui ont été abordés par le CCEM sont le réexamen de l'évaluation de type GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) des données probantes, selon les résultats GRADE du groupe de travail de l'American Academy of Dermatology (AAD); la variabilité de la définition d'une différence importante sur le plan clinique dans le traitement de l'acné; le recours à une expertise clinique pour la nouvelle demande; la variabilité des critères d'évaluation, d'un examen des traitements contre l'acné à l'autre, au regard des préoccupations soulevées quant à la généralisabilité des résultats, notamment en ce qui concerne la pertinence d'un délai de 12 semaines pour l'évaluation des résultats et la reconnaissance du nombre de lésions comme mesure valable dans la pratique clinique actuelle au Canada; ainsi que la prise en compte de l'expérience en contexte réel de la clascotéronne, telle que décrite dans les observations du groupe clinique.
- **Besoins non comblés** : Durant les réunions de premier examen et de reconsidération, le CCEM discute des nombreux besoins non comblés soulevés par les patients et patientes de même que par les médecins en pratique clinique. Les patients et patientes mettent l'accent sur le besoin de traitements additionnels qui améliorent l'état de la peau et préviennent les séquelles de l'acné (p. ex. apparition de cicatrices et pigmentation) tout en réduisant les effets secondaires irritants (p. ex. érythème, atrophie cutanée, sècheresse), et qui améliorent subséquemment le QVLS et la santé mentale, souvent liées à l'apparence en raison de l'acné. Le CCEM note que, comparativement à l'excipient seul, la clascotéronne pourrait répondre à certains de ces besoins (c.-à-d. qu'elle entraîne la réussite thérapeutique et réduit les lésions acnéiques et les effets secondaires irritants); cependant, le CCEM ne sait pas avec certitude si la clascotéronne répond aux besoins non comblés soulevés par rapport aux traitements contre l'acné actifs en raison de l'absence de données probantes comparatives directes et de l'incertitude des données probantes indirectes. En outre, le CCEM n'est pas non plus en mesure de déterminer l'incidence de la clascotéronne sur le QVLS ou la santé mentale, étant donné l'absence de données probantes sur ces critères d'évaluation dans les essais CB-03-01/25 et CB-03-01/26. Durant la réunion de reconsidération, le CCEM discute de la rétroaction sur la recommandation provisoire émise par le promoteur et le groupe clinique, qui met en relief les améliorations à le QVLS et à la confiance en soi d'après l'expérience; cependant, le CCEM maintient qu'il n'y a pas de données appuyant ces affirmations, car ces critères ne sont pas évalués dans l'ensemble de données probantes soumis par le promoteur. Le CCEM ainsi que le groupe de patientes et patients et le groupe clinique mentionnent dans leurs commentaires que la

clascotérone est le premier inhibiteur topique des récepteurs des androgènes et le premier inhibiteur des récepteurs des androgènes qui peut être prescrit; cependant, aucune donnée probante n'a été soumise quant à l'efficacité ou aux effets néfastes de la clascotérone chez la population masculine en particulier. Ces questions sont aussi abordées lors de la réunion de reconsidération, et le CCEM maintient sa conclusion initiale selon laquelle on ne sait pas avec certitude si la clascotérone répond aux besoins non comblés soulevés dans cet examen.

- **Certitude des données probantes** : Durant les réunions de premier examen et de reconsidération, le CCEM discute de l'évaluation de type GRADE des critères d'évaluation sélectionnés pour l'examen de la clascotérone, particulièrement pour la réussite thérapeutique et le nombre de lésions. Le Comité reconnaît que l'IGA pourrait être un critère plus pertinent sur le plan clinique que le nombre de lésions; cependant, le clinicien expert indique qu'aucune de ces mesures n'est habituellement utilisée dans la pratique. Bien que les résultats de l'IGA soient statistiquement significatifs à l'avantage de la clascotérone par rapport à l'excipient seul après 12 semaines dans les études CB-03-01/26 et CB-03-01/26, et qu'ils aient reçu un score GRADE de certitude modérée (18,8 % contre 8,9 %; RC = 2,36 [IC à 95 % de 1,4 à 3,9] et 20,8 % contre 6,5 %; RC = 3,8 [IC à 95 % de 2,2 à 6,4], respectivement), le CCEM ne considère pas les résultats comme étant d'importance clinique d'après les seuils établis. Le CCEM discute de la certitude des données probantes sur les variations du nombre de lésions (NLNI, NLI et NTL) dans les essais CB-03-01/25 et CB-03-01/26, qui est considérée comme très faible ou faible en raison du grand nombre de données manquantes (allant de 18 % à 22 %), et de l'incapacité de la clascotérone à atteindre de manière constante le seuil établi de différence minimale importante sur le plan clinique de 10 % (variation en pourcentage aux NLNI, NLI et NTL de -8,8 %, -8,3 % et -8,7 % dans l'essai CB-03-01/25 et de -13,5 %, -17,2 % et -15,6 % dans l'essai CB-03-01/26, respectivement) défini dans l'évaluation GRADE. Durant la réunion de reconsidération, le CCEM et le clinicien expert discutent des seuils de différence minimale importante pour les critères d'évaluation de la réussite thérapeutique et du nombre de lésions. Le clinicien expert note que les différences minimales importantes sont propres à chaque patient ou patiente, et pourraient se rapprocher davantage de 20 % ou 30 % (un élément qui est aussi mentionné par le groupe clinique), lesquelles n'ont pas été atteintes par la clascotérone par rapport à l'excipient seul pour ces critères d'évaluation. Durant la réunion de reconsidération, le CCEM discute aussi des évaluations GRADE menées par l'AAD, qui a récemment ajouté une recommandation conditionnelle pour l'utilisation de la clascotérone fondée sur une note de certitude élevée pour les données probantes, mais tout de même conditionnelle étant donné le coût élevé du médicament. Cependant, le CCEM note que la raison des différences dans les évaluations GRADE de CDA-AMC et de l'AAD n'est pas limpide, car aucune justification appuyant la certitude des données probantes n'est fournie dans les lignes directrices de l'AAD.
- **Données probantes indirectes** : Le CCEM note qu'il existe de nombreuses options thérapeutiques efficaces pour les patientes et patients atteints d'acné vulgaire. L'efficacité comparative de la clascotérone est incertaine en raison de l'absence de données probantes comparatives directes. Le CCEM discute de la MR soumise par le promoteur comparant la clascotérone au peroxyde de benzoyle, à la trétinoïne, au tazarotène, à l'adapalène et au trifarotène.

Cependant, en raison des nombreuses limites, dont l'hétérogénéité des populations admises dans les études incluses, l'absence de comparateurs pertinents dans les analyses et les larges IC à 95 %, qui impliquent possiblement l'absence de différence ou que l'avantage soit attribué à l'un ou l'autre des traitements, le CCEM n'est pas en mesure de tirer de conclusions significatives sur l'efficacité et l'innocuité comparatives de la clascotérone par rapport à d'autres traitements antiacnéiques.

- **Effets indésirables** : Selon les groupes de patients et patientes, la décision d'amorcer, d'arrêter ou de poursuivre un traitement antiacnéique repose sur une évaluation des effets indésirables associés au traitement et de son efficacité. Le clinicien expert note que, selon son expérience clinique de la clascotérone, le médicament est bien toléré et réduit la sécheresse, probablement parce que l'excipient est une crème. Durant la réunion de reconsidération, le CCEM discute également de la rétroaction du groupe clinique sur la recommandation provisoire, qui appuie également les allégations sur la tolérabilité du médicament. Selon les résultats de la MR soumise par le promoteur, la clascotérone est associée à une réduction de la fréquence des arrêts du traitement comparativement au tazarotène; cependant, les données probantes sont insuffisantes pour détecter une différence quant à son innocuité comparative par rapport à d'autres traitements antiacnéiques.
- **Généralisabilité** : Durant les réunions de premier examen et de reconsidération, le CCEM discute des préoccupations soulevées quant à la généralisabilité des résultats à la clascotérone. Le CCEM et le clinicien expert discutent de la durée du traitement de 12 semaines; le clinicien expert note que certaines améliorations pourraient être observées après 3 mois, mais qu'une variation cliniquement importante des résultats est peu probable avant 6 mois (d'après le mode d'action de la clascotérone), particulièrement pour ce qui est du NLNI. Cependant, les avantages éventuels de la clascotérone par rapport à l'excipient seul au-delà de 12 semaines n'ont pas été évalués dans les données probantes soumises par le promoteur. En ce qui concerne la durée des essais cliniques et les effets néfastes (les réactions cutanées localisées, le mode d'action et l'excipient en crème ont été soulignés), la durée de 12 semaines est considérée comme raisonnable comparativement aux autres essais sur des traitements antiacnéiques. De plus, à la réunion de premier examen et de reconsidération, le CCEM discute de l'impraticabilité du nombre absolu de lésions dans la pratique clinique en contexte réel, citant le clinicien expert consulté pour cet examen, qui souligne que l'amélioration globale (c.-à-d. la réussite thérapeutique) est davantage acceptée dans la pratique clinique.
- **Études d'appoint** : Le CCEM discute également d'une étude de prolongation à long terme (CB-03-01/27) qui fournit des données probantes additionnelles sur l'efficacité et l'innocuité à long terme du traitement par la clascotérone pendant 9 mois. Bien que les résultats corroborent les conclusions des essais pivots, de nombreuses limites, comme le mode ouvert, le biais de sélection et le taux élevé d'attrition, restreignent l'interprétabilité des résultats.

Demande de reconsidération

Le promoteur présente une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire initiale sur la clascotérone dans le traitement topique de l'acné vulgaire chez le patient ou la patiente de 12 ans ou plus. Dans sa demande, le promoteur soulève les points suivants :

- Le promoteur demande au CCEM de reconsidérer l'évaluation GRADE des données probantes effectuée par le groupe de travail de l'AAD, formé de dermatologues possédant les qualifications requises et de spécialistes cliniques (notamment des dermatologues du Canada et des États-Unis, des leaders d'opinion clés et des spécialistes cliniques), et encourage fortement CDA-AMC à reconsidérer les évaluations GRADE dans la recommandation actuelle du CCEM afin de s'harmoniser aux lignes directrices de l'AAD.
- Le promoteur affirme qu'il existe une grande variabilité dans la définition d'une différence importante sur le plan clinique dans le traitement de l'acné, et que le jugement subjectif des cliniciens et cliniciennes dans l'interprétation des résultats peut mener à des perspectives divergentes quant à l'importance des résultats, sous l'influence de leurs expériences individuelles et de la situation particulière de chaque patient et patiente. Ainsi, le promoteur demande la révision des énoncés sur la certitude des données probantes selon lesquels Winlevi n'atteint pas les seuils d'importance clinique. De plus, le promoteur demande la reconnaissance de la variabilité qui peut exister entre différentes perspectives cliniques sur ces seuils et de leurs incidences sur le traitement.
- Le promoteur demande à CDA-AMC de faire appel à un ou une spécialiste clinique pour examiner de manière indépendante la nouvelle demande concernant Winlevi, sans tenir compte de la demande initiale retirée. Le promoteur croit que cette démarche est essentielle pour obtenir un portrait fidèle des expériences pratiques de la prescription de Winlevi et des effets observés chez les patients et patientes. De plus, le promoteur indique qu'il est essentiel d'avoir à nouveau recours à un ou une spécialiste clinique, car les lignes directrices de l'AAD en vigueur au moment de la demande initiale datent de 2016 et n'incluent pas Winlevi. Les lignes directrices mises à jour, maintenant en vigueur, contiennent des recommandations sur Winlevi, lesquelles sont prises en compte dans la nouvelle demande.
- Le promoteur souligne les variations importantes dans les critères d'évaluation entre l'évaluation de Winlevi et l'évaluation récente de Cabtreo, mettant en lumière les incohérences possibles dans le processus d'évaluation de ces traitements. Ainsi, le promoteur demande une réévaluation des enjeux de généralisabilité concernant Winlevi, particulièrement à l'égard de la pertinence d'un délai de 12 semaines pour les critères d'évaluation et la reconnaissance du nombre de lésions comme d'une mesure valide dans la pratique clinique actuelle au Canada, conformément à l'évaluation de Cabtreo.
- Le promoteur demande que la reconsidération tienne compte de la rétroaction positive du groupe clinique dans le cadre de la nouvelle demande concernant Winlevi, car elle met en évidence les expériences en contexte réel favorables de médecins en pratique clinique ayant prescrit Winlevi à des patientes et patients atteints d'acné au cours de la dernière année et reflète les effets positifs du traitement. De plus, le promoteur demande que les messages clés soulignant les bienfaits de Winlevi

soient inclus dans la recommandation afin de veiller à ce que le message du rapport soit objectif et reflète fidèlement les avantages du traitement.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité a tenu compte des renseignements suivants :

- les renseignements issus de la demande initiale au sujet des points soulevés par le promoteur;
- la rétroaction d'un clinicien spécialiste possédant une expertise du diagnostic et du traitement de l'acné;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire d'un groupe clinique, à savoir l'Association de dermatologie de l'Ontario;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen en vue du remboursement;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire du promoteur.

Toute la rétroaction reçue en réponse à la recommandation provisoire est disponible sur le site Web de CDA-AMC.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Considérations éthiques**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité – Réunion du premier examen

Les D^s James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph.

Date de la réunion (premier examen) : Le 25 septembre 2024

Absences : Deux membres sont absents.

Membres du Comité – Réunion de reconsidération

Les D^s Peter Jamieson (président), Sally Bean, Trudy Huyghebaert, Dennis Ko, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Nicholas Myers, Krishnan Ramanathan, Marco Solmi, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Daryl Bell, Dan Dunsky et Morris Joseph.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 22 janvier 2025

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada

Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créée et financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, notre organisation a le mandat d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique dans le domaine des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux têtes dirigeantes des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au cda-amc.ca/fr.

L'information que renferme le présent document est rendue accessible uniquement à titre informatif et éducatif, et ne saurait se substituer à une opinion ou à un avis médical, au discernement ou au jugement du personnel clinique dans la prise en charge chez un patient ou une patiente en particulier, ni à tout autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tierces parties figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à demandes@cda-amc.ca.