



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

CALCITRIOL

(Silkis – Galderma Canada Inc.)

Indication : Psoriasis en plaques léger à modéré

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que l'onguent au calcitriol ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation :

1. Les deux essais compris dans l'étude méthodique du PCEM n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre le calcitriol et le calcipotriol en ce qui concerne le critère principal de jugement (c'est-à-dire l'évaluation globale de l'amélioration du chercheur). Néanmoins, un essai n'avait peut être pas été suffisamment puissant pour faire ce comparaison. D'ailleurs, il y a eu des différences significatives en faveur du calcipotriol par rapport au calcitriol pour un critère de jugement secondaire dans chacun des deux essais (c'est-à-dire le score dermatologique d'ensemble et la proportion de patients obtenant une élimination ou une maîtrise de la maladie). Ces deux essais ont été limités par l'absence d'épreuves à double insu pour l'évaluation des critères subjectifs et les données sur la qualité de vie n'ont pas été rapportées.
2. Au prix soumis, le calcitriol est plus coûteux que le calcipotriol.

Contexte :

L'onguent au calcitriol est indiqué pour le traitement topique du psoriasis en plaques léger à modéré siégeant sur 35 % ou moins de la surface corporelle. Le calcitriol, soit 1 α -25-dihydroxyvitamine D₃, est un antipsoriasique topique non stéroïdien. Il est le métabolite naturel biologiquement actif de la vitamine D₃. Son mécanisme d'action dans la prise en charge du psoriasis n'a pas été établi.

L'onguent au calcitriol est disponible en tube de 60 g à une concentration de 3 μ g/g. La posologie recommandée du calcitriol par Santé Canada est d'un maximum de 30 mg par jour. Il devrait être appliqué deux fois par jour et il ne faut pas traiter plus de 35 % de la surface corporelle.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le PCEM : une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) sur le calcitriol et un examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM a compris deux ECR à simple insu, de non infériorité, publiés et parrainés par le fabricant, soit l'étude Zhu (n = 250) et l'étude Lahfa (n = 125). Seuls les essais comprenant un traitement topique et un comparateur actif ont été inclus dans l'étude méthodique.

Ces deux essais ont comparé l'onguent de calcitriol de 3 µg/g à l'onguent de calcipotriol de 50 µg/g chez des patients souffrant du psoriasis en plaques léger à modéré. Les patients dans l'étude Lahfa ont également été traités avec la crème clobésterol de 0,05 % pour un maximum de quatre semaines après l'initiation de l'essai et ceux qui n'ont pas vu une moins une amélioration visible après quatre semaines ont été retirés de l'essai.

Les populations des patients inscrits dans ces deux essais ont été différentes. Dans l'étude Lahfa, 87 % des patients ont indiqué d'avoir utilisé un traitement contre le psoriasis par le passé tandis seulement 3 % des patients dans l'étude Zhu ont indiqué d'avoir utilisé un traitement contre le psoriasis dans les six mois précédant leur recrutement. Dans l'étude Lahfa, la durée moyenne du psoriasis était d'environ 17 ans tandis que dans l'étude Zhu, la durée de la maladie n'a pas été signalée.

La conception et la durée de 12 semaines de ces deux essais n'ont pas permis une évaluation au long cours de l'effet de traitement. Le taux d'abandon pour l'étude Zhu était de 8 % contre 13 % pour l'étude Lahfa.

Critères de jugement

Le principal critère de jugement de ces deux essais était l'évaluation globale de l'amélioration du chercheur. L'étude Lahfa s'est servie d'une échelle à sept points, laquelle est connue pour sa fiabilité et sa validité. L'étude Zhu a utilisé une nouvelle échelle à quatre points, modifiée, de fiabilité et de validité inconnues.

D'autres critères étaient définis a priori dans le protocole de l'étude méthodique du PCEM. Parmi ces critères de jugement, le Comité a commenté sur l'élimination et la sévérité de la maladie et les récurrences.

Dans l'étude méthodique du PCEM, l'élimination de la maladie a été définie comme étant la proportion de patients obtenant une évaluation globale de l'amélioration du chercheur de nette ou presque nette.

La sévérité de la maladie a été mesurée par l'index de surface et de sévérité du psoriasis (PASI) dans l'étude Lahfa et par le score dermatologique d'ensemble (DSS) dans l'étude Zhu. Pour ces deux indices, des scores plus faibles indiquent une moindre sévérité de la maladie. Des différences d'importance clinique minime n'ont pas été établies pour le score DSS.

Aucun de ces deux essais n'a évalué la qualité de vie.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- L'étude Zhu a rapporté la non-infériorité du calcitriol par rapport au calcipotriol (marge de non-infériorité de -0,6) selon le score modifié à quatre points de l'évaluation globale du chercheur (différence moyenne = 0,001, intervalle de confiance de 95 % : de -0,183 à 0,186). Cependant, la différence d'importance clinique minimale au niveau du score modifié de l'évaluation globale est inconnue. Les scores d'évaluation globale du chercheur dans l'étude Lahfa étaient similaires entre le calcitriol et le calcipotriol.
- L'étude Lahfa a rapporté la non-infériorité du calcitriol par rapport au calcipotriol (marge de non-infériorité de -1,01) étant donné les différences au niveau des scores PASI adaptés (différence moyenne = -0,41, intervalle de confiance de 95 % : de -0,96 à 0,14). L'étude Zhu n'a pas rapporté les scores PASI.
- Dans l'étude Zhu, le score DSS à 12 semaines a été sensiblement plus faible (moins sévère) pour le calcipotriol que pour le calcitriol (soit de 1,87 contre 2,54 respectivement, $p = 0,008$). En plus, le score DSS était sensiblement plus bas pour le calcipotriol que pour le calcitriol à toutes les visites après le début de l'étude. L'étude Lahfa n'a pas rapporté les scores DSS.
- Selon une analyse statistique du PCEM, dans l'étude Lahfa, un nombre inférieur et significatif de patients a constaté l'élimination de la maladie comparativement au calcipotriol (49 % contre 69 % respectivement, $p = 0,03$). L'étude Zhu a rapporté des pourcentages similaires de patients obtenant l'élimination de la maladie avec le calcitriol et le calcipotriol (30 % contre 35 % respectivement, $p = 0,37$).
- Ces deux ECR n'ont pas utilisé des définitions standards de la rechute. Néanmoins, dans l'étude Lahfa, parmi les patients ayant vu au moins une amélioration visible lors des quatre premières semaines, un nombre plus important de ces patients sous calcitriol a constaté une moindre amélioration à la semaine 12 que ceux sous calcipotriol, mais cette différence est sans importance statistique (25 % contre 20 % respectivement). La rechute durant le traitement n'était pas rapportée dans l'étude Zhu et aucun de ces deux essais n'a rapporté la stabilisation de la réponse suite à l'arrêt du traitement.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Le nombre total d'événements indésirables et d'abandons en raison d'événements indésirables était similaire entre les groupes sous calcitriol et ceux sous calcipotriol dans ces deux essais.
- Le nombre d'événements indésirables de nature dermatologique pour le calcitriol et le calcipotriol était similaire dans l'étude Lahfa. L'étude Zhu a rapporté un nombre statistiquement plus faible d'événements indésirables de nature dermatologique chez le groupe sous calcitriol par rapport à celui sous calcipotriol (4 % contre 11 % respectivement ; risque relatif = 0,36, intervalle de confiance : 0,13 à 0,96). Cependant, on estime que la majorité des événements indésirables de nature dermatologique liés à ces deux médicaments était de nature légère.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse de rentabilité comparant les séquences de traitement initiées avec le calcitriol par rapport à celles initiées avec le calcipotriol chez les patients atteints de psoriasis en plaques léger à modéré sur une période de 24 semaines. Les patients de cette analyse pouvaient soit réussir leur traitement et donc cesser de prendre les médicaments, soit

échouer leur traitement, puis changer leur traitement au calcipotriol en association avec la bétaméthasone, ou faire une rechute et prendre le traitement de nouveau. Le fabricant a soumis des taux de réponse au traitement légèrement en faveur du calcitriol par rapport au calcipotriol selon une comparaison indirecte non corrigée.

Le fabricant a présumé que le calcitriol réduit les rechutes et induit des taux de rechute plus faibles que le calcipotriol (52 % contre 81 % respectivement). Ces hypothèses n'ont pas été étayées par l'étude méthodique du PCEM. Lorsqu'on présume un taux de rechute de 81 % pour ces deux médicaments, le coût additionnel par jour gagné sans maladie pour le calcitriol augmente de 2,72 \$ à 33,41 \$ comparativement au calcipotriol.

Le calcitriol coûte 1,15 \$ le gramme comparativement à 0,75 \$ le gramme pour le calcipotriol.

Autres sujets de discussion :

- Le calcitriol est uniquement offert en onguent, ce qui limite le choix offert au prescripteur par rapport à d'autres produits qui existent également en crème.
- Le Comité a commenté sur les corticoïdes et les dérivés de la vitamine D qui s'utilisent dans le traitement du psoriasis léger à modéré et qui suppriment la maladie lors du traitement plutôt que d'induire la rémission. Les traitements suppressifs doivent être continués pour maintenir la maîtrise de la maladie.
- On a noté que deux essais randomisés à double insu contre placebo ont montré que le calcitriol est statistiquement supérieur au placebo dans la prise en charge du psoriasis léger à modéré.

Membres du CCCEM présents :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Yvonne Shevchuk, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

Aucun.

Conflits d'intérêts :

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément au principe de confidentialité du PCEM.

Programme commun d'évaluation des médicaments

La recommandation finale du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.