



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### ALITRÉTINOÏNE

(Toctino – Basilea Medical Ltd.)

**Indication : eczéma chronique, sévère et réfractaire des mains**

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que l'alitrétinoïne en gélules de 30 mg soit inscrite sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains réfractaire aux corticostéroïdes topiques puissants, pourvu que tous les critères ci-dessous soient satisfaits :

- baisse du prix ;
- réponse insuffisante au traitement d'au moins huit semaines par des corticostéroïdes topiques puissants ;
- prescription du médicament par un dermatologue.

#### Motifs de la recommandation :

1. Dans un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu mené auprès de personnes affligées d'eczéma sévère aux mains, réfractaire aux corticostéroïdes topiques, le pourcentage de patients pour qui le médecin dans son évaluation globale a déterminé que les lésions étaient guéries en totalité ou presque est plus élevé, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe de l'alitrétinoïne à raison de 30 mg que dans le groupe du placebo.
2. Le coût journalier de l'alitrétinoïne, tant à la dose de 10 mg qu'à la dose de 30 mg, s'élève à *[prix tenu confidentiel à la demande du fabricant]*. Le coût des corticostéroïdes topiques varie de 0,04 \$ à 2,30 \$ le gramme. Dans l'essai mentionné ci-dessus, rien de probant n'indique que l'alitrétinoïne améliore la qualité de vie. Par conséquent, l'estimation du fabricant quant aux années de vie pondérées par la qualité (QALY) dans son analyse coût-efficacité demeure éminemment incertaine.
3. Le Comité estime judicieux d'exiger que le médicament soit prescrit par un dermatologue en raison de l'absence de norme de référence pour ce qui est du diagnostic, de la tératogénicité de l'alitrétinoïne et du risque d'utilisation hors indication.

#### Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'alitrétinoïne dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains de l'adulte, réfractaire aux corticostéroïdes topiques puissants. La monographie précise que le médicament ne devrait être prescrit que par des médecins qui connaissent les conditions s'appliquant à l'administration systémique des rétinoïdes et qui comprennent les risques de tératogénicité chez les femmes en âge de procréer. L'alitrétinoïne

### Programme commun d'évaluation des médicaments

est un immunomodulateur et un anti-inflammatoire offert en gélules de 10 mg et de 30 mg. La posologie approuvée par Santé Canada va de 10 mg à 30 mg une fois par jour en commençant le traitement par la dose de 30 mg par jour. La dose peut être réduite à 10 mg une fois par jour en présence d'effets indésirables intolérables. Selon la monographie, le traitement s'échelonne sur 12 à 24 semaines en fonction de la réponse, et le médecin devrait envisager de l'interrompre si l'affection est tout aussi sévère après les 12 premières semaines.

### **Synthèse des constatations du CCEM :**

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR à double insu portant sur l'alitrétinoïne, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

### **Essais cliniques**

L'étude méthodique porte sur un ECR à double insu mené auprès d'adultes affligés d'eczéma sévère des mains qui sont réfractaires au traitement par des corticostéroïdes topiques (traitement minimal de huit semaines dans les six mois précédant l'essai). L'essai clinique BACH (N = 1 032) prévoit la répartition aléatoire des participants dans trois groupes durant une période de traitement allant de 12 à 24 semaines : l'alitrétinoïne à la dose de 10 mg, l'alitrétinoïne à la dose de 30 mg et le placebo, tous administrés à raison d'une fois par jour. L'essai interdit le traitement en application topique, quel qu'il soit, à l'exception de l'application d'un émollient. Les patients manifestant une réponse après 12 semaines selon l'évaluation globale du médecin cessent le traitement à ce moment-là. Ceux qui ne répondent pas encore après 12 semaines poursuivent le traitement pendant 24 semaines. La période de suivi s'étend jusqu'à 24 semaines après la fin du traitement et comprend une période d'évaluation de l'innocuité du médicament de quatre semaines.

*[Des renseignements à propos de cette étude, notamment la fréquence du traitement inachevé et les motifs d'abandon du traitement, qui tiennent en une phrase, sont tenus confidentiels à la demande du fabricant.]*

### **Critères de jugement**

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : l'évaluation globale du médecin, l'évaluation globale du patient, le score modifié des lésions, la qualité de vie et les effets sur le travail. L'essai clinique BACH a pour principal critère de jugement le taux de réponse (disparition des lésions en totalité ou en quasi-totalité selon l'évaluation globale du médecin) au terme du traitement (12<sup>e</sup> ou 24<sup>e</sup> semaine).

L'échelle utilisée dans l'évaluation globale de la gravité de la maladie par le médecin est celle comportant cinq stades selon l'intensité et l'étendue des lésions : lésions guéries en totalité, lésions guéries en quasi-totalité, eczéma léger, eczéma modéré, eczéma sévère.

Le score modifié des lésions s'établit par l'examen de sept symptômes en vertu d'une échelle de trois points : l'érythème, la desquamation, la lichénification ou l'hyperkératose, la formation de vésicules, l'œdème, les fissures et le prurit ou la douleur; plus le score est élevé, plus la maladie est grave. Le PCEM n'a rien relevé de probant qui valide cet instrument de mesure ou qui précise l'écart de score minimal d'importance clinique.

[L'information sur l'évaluation des effets sur le travail et de la qualité de vie ainsi que sur la validation des instruments de mesure employés dans cette évaluation est tenue confidentielle à la demande du fabricant; ainsi, trois phrases ne paraissent pas ici.]

### Résultats

#### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

- Le pourcentage de patients dont les lésions sont guéries en totalité ou en quasi-totalité au terme du traitement selon l'évaluation globale du médecin est plus élevé, dans une mesure statistiquement significative, dans les groupes de l'alitrétinoïne à la dose de 10 mg (28 %) et de l'alitrétinoïne à raison de 30 mg (48 %) que dans le groupe du placebo (17 %).  
[L'information sur l'analyse de sensibilité en fonction de ce paramètre, qui tient en une phrase, est tenue confidentielle à la demande du fabricant.] Les résultats de l'évaluation globale par les patients correspondent à ceux de l'évaluation globale par le médecin.
- La baisse (amélioration de l'état du patient) moyenne du score modifié des lésions, tant à la 12<sup>e</sup> semaine qu'à la 24<sup>e</sup>, est plus grande, dans une proportion statistiquement significative, dans les groupes de l'alitrétinoïne que dans le groupe du placebo.
- [L'information sur les effets sur le travail et sur la qualité de vie, qui tient en une phrase, est tenue confidentielle à la demande du fabricant.]

#### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Les abandons pour cause d'effets indésirables durant le traitement sont plus fréquents dans le groupe de l'alitrétinoïne à la dose de 30 mg (9,3 %) que dans les groupes de l'alitrétinoïne à raison de 10 mg (5,3 %) et du placebo (5,4 %); les différences entre les groupes ne sont pas statistiquement significatives.
- Le pourcentage de patients aux prises avec un effet indésirable grave est plus élevé dans les deux groupes de l'alitrétinoïne (10 mg : 4,1 % et 30 mg : 2,7 %) que dans le groupe du placebo (1,5 %); cependant, les différences ne sont pas statistiquement significatives. Les deux périodes de traitement (12 et 24 semaines) viennent compliquer la comparaison entre les groupes d'intervention.
- L'effet indésirable le plus courant est la céphalée qui afflige respectivement 20 % et 6 % des patients des groupes de l'alitrétinoïne à la dose de 30 mg et du placebo.
- La fréquence de la dépression est semblable dans les trois groupes de l'essai clinique BACH, et il n'y a pas de différences entre les groupes quant aux effets indésirables ayant trait à la lipidémie ou aux enzymes hépatiques.

#### **Coût et rentabilité**

L'analyse coût-utilité du fabricant compare l'alitrétinoïne et la cyclosporine dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains réfractaire aux corticostéroïdes topiques puissants. La modélisation reprend les états de santé correspondant à l'échelle d'évaluation globale du médecin : le même état pour les lésions guéries en totalité et les lésions guéries en quasi-totalité, un état regroupant l'eczéma léger et l'eczéma modéré et un état représentant l'eczéma sévère. Les données sur l'efficacité de l'alitrétinoïne du point de vue de l'évaluation globale du médecin proviennent d'un seul ECR prévoyant l'administration quotidienne de l'alitrétinoïne durant 12 à 24 semaines et un suivi de 24 semaines après le traitement (essai clinique BACH) et d'une étude de suivi subséquente (BAP0091). Quant à l'information sur l'efficacité de la cyclosporine, elle est issue d'une étude de petite envergure (n = 12) de médiocre qualité. Ne disposant pas d'études de comparaison directe, le fabricant établit une comparaison indirecte

grossière entre les résultats de chacun des groupes de l'étude BAP00089 et ceux de l'étude sur la cyclosporine. La détermination des coefficients d'utilité repose sur une schématisation en deux étapes (conversion des scores de l'évaluation globale du médecin en indice de qualité de vie sous l'angle dermatologique puis en scores EQ-5D ayant trait au psoriasis). Le fabricant estime ainsi que le coût supplémentaire de l'alitrétinoïne par rapport à la cyclosporine s'élève à 15 452 \$ la QALY.

La présentation du fabricant comporte des lacunes. Les coefficients d'utilité, calculés selon un processus en deux étapes, sont teintés d'une grande incertitude quant à leur fiabilité et à leur caractère applicable à grande échelle. La cyclosporine n'est pas indiquée dans le traitement de l'eczéma chronique des mains au Canada. L'efficacité par rapport à la cyclosporine est déterminée par une comparaison indirecte grossière fondée sur une étude de petite envergure et de qualité médiocre, alors que les études BACH et BAP0091 comparent directement l'alitrétinoïne et les soins de soutien (placébo). C'est pourquoi le PCEM a demandé au fabricant de lui présenter une modélisation révisée comparant l'alitrétinoïne aux soins de soutien (placébo). Lorsque les coefficients d'utilité de la modélisation sont plus modérés, le coût de la QALY associé à l'alitrétinoïne dépasse les 25 000 \$, par rapport à la cyclosporine, et se chiffre à 89 000 \$ par rapport aux soins de soutien.

Le coût journalier de l'alitrétinoïne, tant à la dose de 10 mg qu'à la dose de 30 mg, s'élève à *[prix tenu confidentiel à la demande du fabricant]*. Le coût des corticostéroïdes topiques varie de 0,04 \$ à 2,30 \$ le gramme.

### Observations de groupes de patients :

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les patients souhaitent avoir à leur disposition des traitements qui atténueraient les symptômes pénibles (douleur, démangeaison, sensation de brûlure, douleur cuisante) et amélioreraient la capacité d'utiliser leurs mains dans une vaste gamme de tâches courantes à la maison et au travail.

### Autres sujets de discussion :

- Le Comité est conscient que le fait de consulter un dermatologue peut être un obstacle pour certains patients lorsque cela occasionne des déplacements ou des délais d'attente. Il estime tout de même judicieux d'exiger que le médicament soit prescrit par un dermatologue en raison de la nature de la maladie, de la tératogénicité du médicament et du risque d'utilisation hors indication.
- Le Comité fait remarquer que l'alitrétinoïne est le seul médicament indiqué dans le traitement de l'eczéma chronique des mains réfractaire aux corticostéroïdes puissants.
- *[L'information sur l'évaluation de l'alitrétinoïne à la dose de 10 mg par le Comité est tenue confidentielle à la demande du fabricant, car elle a trait à l'analyse de sensibilité en fonction de l'évaluation globale du médecin, elle aussi tenue confidentielle; ainsi, une phrase ne paraît pas ici.]*
- Pour ce qui est du risque tératogène que comporte l'alitrétinoïne, le Comité souligne l'importance de la conformité aux directives sur la contraception que renferme la monographie de Toctino.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M<sup>me</sup> Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

### Réunion du 21 septembre 2011

#### Membres absents :

Un membre est absent de la réunion.

#### Conflits d'intérêts :

Aucun.

#### À propos du présent document :

Le CCEM 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 CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM 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, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

*Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.*