

Recommandation en vue du remboursement de L'ACMTS

Gel de chlorméthine (Ledaga)

Indication : Dans le traitement topique du lymphome T cutané de type mycosis fongoïde de stade IA ou IB chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement cutané.

Promoteur : Recordati Rare Diseases Canada

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 du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

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

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

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

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

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

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

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Ledaga dans le traitement topique du lymphome T cutané de type mycosis fongoïde (LTC-MF) de stade IA ou IB chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement cutané.

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

- Des données probantes tirées d'un essai clinique indiquent que Ledaga n'est pas inférieur à la chlorméthine en onguent; cependant, cette dernière préparation n'est pas en usage au Canada. Il n'y a pas de données probantes montrant que Ledaga a une efficacité semblable ou supérieure à celle des traitements contre le LTC-MF actuellement utilisés au pays.
- Il existe un besoin à combler de traitements s'accompagnant d'effets secondaires réduits, mais on ignore si Ledaga entraîne moins d'effets secondaires que les traitements contre le LTC-MF utilisés au Canada.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le lymphome T cutané de type mycosis fongoïde?

Le LTC-MF est un type de cancer du sang qui prend naissance dans la peau, sous forme de taches ou de plaques visibles associées à une sensation de démangeaison, de douleur ou de brûlure. On estime qu'il y a chaque année 5,6 nouveaux cas pour un million de personnes.

Besoins non comblés en contexte de lymphome T cutané de type mycosis fongoïde

Les traitements actuels contre le LTC-MF fonctionnent chez la plupart des patients, mais pas tous, et leur utilisation à long terme peut occasionner des effets secondaires. La photothérapie est un des traitements offerts, mais, pour de nombreux patients, il est difficile d'y accéder. Les besoins à combler en contexte de LTC-MF comprennent donc des traitements qui pourraient guérir la maladie, sont facilement accessibles et s'accompagnent de peu d'effets secondaires.

Combien coûte Ledaga?

Le traitement par Ledaga devrait coûter environ 2 995 \$ par mois.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le gel de chlorméthine (160 µg, 0,02 %) dans le traitement topique du lymphome T cutané de type mycosis fongoïde (LTC-MF) de stade IA ou IB chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement cutané.

Justification

Le CEEP ne peut pas recommander le remboursement du gel de chlorméthine en raison de plusieurs lacunes importantes dans l'essai clinique randomisé (ECR) examiné, l'étude 201 (N = 260), qui donnent lieu à un degré élevé d'incertitude en ce qui concerne l'ampleur de l'effet thérapeutique du gel de chlorméthine. L'étude 201 n'est pas conçue pour évaluer les effets du gel de chlorméthine sur la qualité de vie liée à la santé, pourtant un critère d'évaluation important mentionné par les patients. Il n'existe pas de données comparant le gel de chlorméthine et les traitements usuels actuels dans le traitement du LTC-MF au stade précoce (photothérapie, rétinoïdes topiques, corticostéroïdes topiques). Bien que l'étude conclue que le gel de chlorméthine est non inférieur à l'onguent de chlorméthine dans le soulagement des signes et symptômes cutanés du LTC-MF, le comparateur est une préparation qui n'est plus en usage au Canada. De plus, on ignore si les changements constatés au critère d'évaluation principal selon l'instrument utilisé dans l'ECR (réponse selon l'échelle CAALS [pour *Composite Assessment of Index Lesion Severity*]) reflètent une amélioration d'importance clinique, étant donné qu'il n'existe pas d'estimation de différence minimale d'importance validée pour cet outil. Les patients veulent des traitements qui entraînent moins d'effets indésirables. Le gel et l'onguent de chlorméthine sont associés à des fréquences semblables d'événements indésirables graves (10,9 % comparativement à 8,7 %) et d'abandon en raison d'événements indésirables (21,9 % comparativement à 18,1 %), la plupart des événements étant de nature cutanée. Le CEEP conclut que l'équilibre global à long terme entre les éventuels bienfaits et les effets néfastes du traitement par le gel de chlorméthine comportent une grande incertitude en raison des limites des données probantes cliniques.

Points de discussion

- Le CEEP discute des observations des patients, qui font valoir que le LTC-MF a un effet négatif sur plusieurs aspects de leur vie, notamment l'emploi, les activités de la vie quotidienne et les relations. Même aux stades précoces de la maladie, les symptômes (démangeaison et douleur) peuvent avoir d'importantes répercussions sur le bien-être mental, émotionnel et physique des patients. Les patients doivent souvent se déplacer pour recevoir des traitements, et, même après un traitement efficace, la maladie peut revenir; les patients doivent alors passer d'un traitement à l'autre, au détriment de leur temps personnel et de leur qualité de vie. Le CEEP prend acte du besoin à combler d'une option de traitement efficace qui serait plus pratique pour les patients. Cependant, vu l'absence de données sur la qualité de vie liée à la santé, les données probantes ne démontrent pas clairement que le gel de chlorméthine comble les besoins importants des patients.

- Ne disposant pas de données comparant le gel de chlorméthine à d'autres comparateurs pertinents, le Comité ne peut pas déterminer si ce traitement est supérieur ou comparable aux traitements offerts contre le LTC-MF, ou s'il ne présente pas d'avantage sur le plan clinique ou économique.
- Le modèle pharmacoeconomique présenté par le promoteur compare le gel de chlorméthine à la photothérapie, qui est considérée comme un comparateur adéquat. Cependant, dans le modèle, l'efficacité du gel de chlorméthine par rapport à la photothérapie repose sur des comparaisons indirectes naïves, sans ajustement pour tenir compte des différences dans les caractéristiques des patients. Étant donné l'absence de données probantes comparatives robustes, l'ACMTS n'a pas pu dériver une estimation du scénario de référence pour ce qui est du rapport cout/efficacité du gel de chlorméthine comparativement à la photothérapie. L'ACMTS effectue une réanalyse exploratoire présumant que la comparaison naïve entre le gel de chlorméthine et la photothérapie est fiable, et le traitement à l'étude a une probabilité de 0,2 % d'être rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée dans la population de l'étude 201.
- Le CEEP se penche sur les données à long terme issues de l'étude 202 (N = 100), un essai de prolongation ouvert à un seul groupe, mené après l'étude 201, qui évalue l'efficacité et l'innocuité d'un traitement d'une durée maximale de sept mois par un gel de chlorméthine à forte concentration (0,04 %) et suit les patients durant 12 mois d'observation. Le Comité ne peut toutefois pas tirer de conclusions concrètes des résultats de l'étude 202 en raison du devis ouvert, du recours à une concentration non approuvée et de l'absence de groupe de comparaison.

Contexte

Le gel de chlorméthine (Ledaga) a une indication autorisée par Santé Canada dans le traitement topique du LTC-MF de stade IA ou IB chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement cutané. La chlorméthine est un agent alkylant bifonctionnel qui inhibe les cellules à prolifération rapide. Elle est offerte dans des tubes de 60 g contenant 160 µg de chlorhydrate de chlorméthine par gramme de gel (concentration équivalant à 0,02 % de chlorméthine). Le gel est appliqué en une fine couche une fois par jour aux régions touchées. La monographie stipule que le traitement doit cesser en cas d'ulcérations ou de cloques cutanées, quelle qu'en soit l'intensité, ou de dermatite modérément grave ou grave (rougeur cutanée marquée avec œdème). Le traitement peut reprendre une fois les effets cutanés résorbés, mais à une fréquence d'une fois tous les trois jours. Si le traitement est bien toléré pendant au moins une semaine, la fréquence d'application peut passer à un jour sur deux; ensuite, au moins une semaine plus tard, si le traitement est toujours toléré, on peut reprendre une application quotidienne.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue portant sur un ECR et une étude de prolongation en devis ouvert;
- des observations de patients recueillies par trois groupes de défense des intérêts des patients : Lymphome Canada, l'Alliance canadienne des patients en dermatologie (ACPD) et la Cutaneous Lymphoma Foundation (CLF);
- des commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du LTC-MF;
- les observations d'un groupe de cliniciens, sous la coordination de Lymphome Canada;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section résume les commentaires fournis par les groupes de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens qui ont répondu à la demande de rétroaction de l'ACMTS, et par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins du présent examen.

Observations de patients

Lymphome Canada, avec la collaboration et l'apport de l'ACPD et de la CLF, a réalisé de septembre 2020 à janvier 2021 un sondage en ligne auprès de patients atteints de lymphome cutané. En tout, 233 patients ont répondu au sondage, dont 210 (90 %) avaient reçu un diagnostic de LTC-MF. Cinquante-six patients (33 %) ont déjà utilisé le gel de chlorméthine.

Les patients décrivent des taches ou des lésions visibles, des démangeaisons, de la douleur ou une sensation de brûlure sur la peau ou les lésions, des plaques et des rougeurs ressemblant à une éruption cutanée. Même aux stades précoces de la maladie, ces symptômes ont des effets néfastes sur la qualité de vie ainsi que sur le bien-être mental et émotionnel, l'image de soi, les relations familiales, les relations intimes et la vie professionnelle.

Il est extrêmement important pour les patients d'avoir des options en matière de traitement. Ils veulent des traitements qui prolongent la survie, améliorent la qualité de vie, prolongent la rémission, s'accompagnent de peu d'effets secondaires et sont faciles ou rapides à appliquer. Parmi les patients ayant déjà utilisé le gel de chlorméthine, 74 % le prendraient de nouveau s'il leur était accessible.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS soulignent que les traitements actuels contre le LTC-MF ont des limites. Il y a plusieurs besoins à combler, notamment des traitements qui seraient curatifs, facilement accessibles et bien tolérés. Les corticostéroïdes topiques ne sont pas curatifs, et on ignore s'ils peuvent prévenir la progression de la maladie. L'utilisation prolongée peut avoir des effets secondaires. La photothérapie pourrait ne pas être accessible à tous, et elle peut occasionner l'atrophie cutanée et augmenter le risque de cancer de la peau. La chlorméthine topique occasionne de la dermatite et n'est pas toujours bien tolérée, surtout lorsqu'une grande superficie de peau est traitée. Ces traitements ont une efficacité se trouvant entre 60 % et 80 %, selon la gravité de la maladie. Ainsi, d'autres options de traitement pourraient être requises en contexte de maladie réfractaire.

Il est peu probable que le gel de chlorméthine modifie le paradigme de traitement actuel, étant donné qu'il n'est offert qu'en tubes de 60 g et qu'il ne peut être utilisé que sur de petites surfaces (< 10 % de la surface corporelle) en raison du risque d'irritation cutanée. Le gel pourrait être utilisé pour traiter les lésions réfractaires aux corticostéroïdes topiques ou si la photothérapie n'est pas accessible ou est inefficace. Selon les cliniciens experts, les patients qui seraient les moins susceptibles de tirer profit du traitement par le gel de chlorméthine sont ceux ayant une maladie étendue (> 20 % de la surface corporelle) et ceux ayant des tumeurs.

Groupe de cliniciens

Un groupe de cinq cliniciens, coordonnés par Lymphome Canada, a présenté des observations aux fins du présent examen.

Selon les cliniciens, l'ajout d'un traitement topique efficace serait utile dans le traitement du LTC-MF. Cet éventuel traitement topique aurait pour buts de maîtriser la maladie et les symptômes ainsi que d'améliorer la qualité de vie. Soulignons que pour certaines zones cutanées comme le cuir chevelu et d'autres régions pileuses, où il est difficile d'appliquer des crèmes ou des onguents, un gel serait particulièrement utile. La préparation en gel est stable, non huileuse et sèche rapidement, de sorte qu'elle peut être administrée à la maison, une caractéristique simple et pratique qui peut favoriser l'adhésion thérapeutique. La chlorméthine est un traitement utile, mais rarement utilisé à l'heure actuelle, parce qu'elle n'est pas toujours disponible. Cette option est plus pratique que le traitement par la lumière (photothérapie ou thérapie photodynamique) pour les patients qui vivent loin d'une clinique. Selon les cliniciens, les patients qui seraient les plus susceptibles de tirer profit du traitement par le gel de chlorméthine sont les personnes ayant un LTC-MF de stades IA à IIA dont la maladie touche moins de 15 % de la surface corporelle et celles dont la maladie touche certaines zones précises (régions pileuses).

Observations des régimes d'assurance médicaments

La principale question soulevée par le Groupe consultatif provincial (GCP) porte sur la pertinence clinique de l'onguent de chlorméthine comme comparateur dans l'essai pivot. L'onguent de chlorméthine n'est actuellement ni financé ni offert dans la plupart des provinces et territoires. En ce qui concerne la place dans le traitement, les patients participant à l'étude 201 devaient avoir reçu au moins un traitement cutané. Le GCP demande si cette exigence s'appliquerait aux soins cliniques. Il se questionne aussi sur la quantité de gel de chlorméthine (tube de 60 g) offerte et la quantité nécessaire pour traiter les lésions cutanées.

Données probantes cliniques

Essais cliniques

L'étude 201 est un essai clinique randomisé multicentrique mené dans 13 centres universitaires américains, dans lequel l'examineur ne connaît pas le traitement administré. L'objectif est d'examiner l'innocuité et l'efficacité d'un gel topique de chlorméthine à 0,02 % chez les patients atteints de LTC-MF au stade précoce (de mai 2006 à août 2011). Il s'agit d'une étude de non-infériorité comparant un gel de chlorméthine à 0,02 % et un onguent de chlorméthine à 0,02 %, sur une période de 12 mois. Une répartition aléatoire par blocs stratifiée selon le stade du LTC-MF (IA ou IB, IIA) est réalisée. En tout, 260 patients atteints de LTC-MF de stade I ou IIA (atteinte cutanée seulement) confirmé par biopsie ayant reçu au moins un traitement cutané contre le LTC-MF sont répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le gel de chlorméthine à 0,02 % (n = 130), l'autre l'onguent de chlorméthine à 0,02 % (n = 130). Tous les patients suivent une parenthèse thérapeutique de quatre semaines avant le début des traitements à l'étude. Les patients des deux groupes d'intervention ont reçu comme consigne d'appliquer le traitement une fois par jour à des lésions précises ou à la totalité de la surface cutanée, selon la surface corporelle atteinte. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude 201 est le taux de réponse, défini comme étant une amélioration de 50 % ou plus à l'échelle CAILS entre le début de l'étude et 12 mois plus tard. On considère qu'un patient est un sujet répondant si la réponse est constatée deux visites de suite (ou maintenue au moins 28 jours). Le critère d'évaluation de l'efficacité secondaire important est le taux de réponse selon l'outil d'évaluation pondérée de la gravité SWAT (pour *Severity-Weighted Assessment Tool*). Parmi les autres critères d'évaluation, mentionnons le taux de réponse sur le plan de la surface corporelle (changement dans le pourcentage de surface corporelle atteinte), le délai de réponse, la durée de réponse, le temps écoulé avant la progression de la maladie ainsi que l'innocuité et la tolérabilité.

La plupart des patients ont entre 18 et 64 ans, et 40,8 % sont des femmes. Plus de 54 % des patients ont une maladie de stade IA et 44,2 % ont une maladie de stade IB au début de l'étude; deux patients de chacun des groupes d'intervention ont une maladie de stade IIA. Les corticostéroïdes sont le traitement cutané le plus souvent reçu par le passé, par 86 % des patients des deux groupes.

Dans la population en intention de traiter, le taux de réponse confirmée selon l'échelle CAILS est plus élevé avec le gel de chlorméthine qu'avec l'onguent de chlorméthine (58,5 % comparativement à 47,7 %); 13,8 % et 11,5 % des patients, respectivement, connaissent une réponse complète (aucun signe de maladie avec une amélioration de 100 %). Le ratio entre les taux de réponse est de 1,23 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,97 à 1,55), ce qui satisfait au critère de non-infériorité préétabli (limite inférieure de l'IC $\geq 0,75$). La réponse selon le score SWAT est de 46,9 % pour le gel de chlorméthine et de 46,2 % pour l'onguent de chlorméthine. Le ratio entre les taux de réponse est de 1,02 (IC à 95 % de 0,78 à 1,32). En outre, 44,6 % des patients traités par le gel et 43,1 % des patients traités par l'onguent obtiennent une réponse sur le plan de la surface corporelle, pour un ratio entre les taux de réponse de 1,03 (IC à 95 % de 0,78 à 1,36). Le délai de réponse dans le groupe recevant le gel de chlorméthine est de 26 semaines, comparativement à 42 semaines dans le groupe recevant l'onguent. La réponse est maintenue chez 86 % des patients traités par le gel et 82 % des patients traités par l'onguent.

Au cours de l'essai, 84,4 % des patients traités par le gel de chlorméthine et 90,6 % des patients traités par l'onguent de chlorméthine connaissent au moins un évènement indésirable. La plupart des évènements dans les deux groupes sont de nature cutanée. La fréquence de l'irritation cutanée est plus élevée dans le groupe traité par le gel que dans le groupe traité par l'onguent (25,0 % et 14,2 %). Des évènements indésirables graves surviennent chez respectivement 10,9 % et 8,7 % des patients. Environ 22 % des patients recevant le gel de chlorméthine et 18 % de ceux recevant l'onguent ont abandonné l'étude avant la fin en raison d'évènements indésirables. Au cours des 12 mois qu'a duré l'essai et des 12 mois de suivi supplémentaires (de l'étude de prolongation, l'étude 202), 20 cancers de la peau avec mélanome bénin ont été détectés chez 11 patients (4,3 %), soit 10 carcinomes basocellulaires (5 touchant une zone traitée), 9 carcinomes épidermoïdes (1 touchant une zone traitée) et 1 carcinome à cellules de Merkel (ne touchant pas une zone traitée). Chez huit de ces patients, le cancer de la peau avec mélanome bénin est apparu pendant le traitement; chez les trois autres, il est apparu durant la période de suivi d'un an.

Les principales limites de l'étude 201 sont le choix d'un comparateur (l'onguent de chlorméthine) qui ne fait pas partie des traitements usuels au Canada, l'incertitude entourant la pertinence clinique des résultats et l'absence de critères d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé.

Données probantes indirectes

Le promoteur n'a pas fourni de comparaison indirecte.

Autres données probantes pertinentes

L'étude 202 est un essai de prolongation ouvert à un seul groupe évaluant l'efficacité et l'innocuité d'un gel de chlorméthine à forte concentration (0,04 %). Les patients des deux groupes de l'étude 201 n'ayant pas obtenu de réponse complète selon l'échelle CAILS y sont admissibles. Tous les patients participant à l'étude reçoivent un gel de chlorméthine à forte concentration (0,04 %) pendant un maximum de sept mois; ils sont suivis et évalués durant ces sept mois et durant les cinq mois suivants, le but étant de détecter tout évènement indésirable ou cancer de la peau. D'après l'évaluation à l'échelle CAILS à la fin de l'étude 202, le taux de réponse confirmée est de 75,5 % par rapport au début de l'étude 201, et de 23,5 % par rapport au début de l'étude 202. En tout, 72,4 % des patients de l'étude 202 connaissent un évènement indésirable, et 6,1 % subissent un évènement indésirable grave. Les évènements indésirables les plus courants sont l'irritation cutanée (11,2 %), l'érythème (10,2 %) et le prurit (6,1 %). Cette étude confirme une absence d'exposition systémique à la chlorméthine ou à ses produits de dégradation.

Données probantes économiques

Tableau 1: Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de Markov
Population cible	Patients adultes atteints de LTC-MF
Traitement	Gel de chlorméthine
Prix indiqué	2 710,38 \$ le tube de 60 g (45 \$ le gramme)
Cout par cycle	Traitement topique appliqué quotidiennement sur les régions touchées. Le cout par cycle variera selon le patient.
Comparateur	Photothérapie (PUVA et UVB)
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ
Horizon temporel	Vie entière (44 ans)
Principales sources de données	Les données sur le gel de chlorméthine sont tirées de l'étude 201; les données sur la photothérapie sont tirées de Phan et coll. (2019) et de Whittaker et coll. (2012).
Résultats présentés	Le gel de chlorméthine est l'option dominante (moins chère [couts différentiels : -19 893 \$] et plus efficace [gain d'AVAQ : 0,66]) par rapport à la photothérapie.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité du gel de chlorméthine comparativement à la photothérapie dans le modèle repose sur des comparaisons naïves non ajustées. On ne connaît donc pas l'efficacité clinique comparative du gel par rapport à d'autres traitements, notamment la photothérapie, en contexte de LTC-MF. Le promoteur se sert de données provenant de plusieurs sources sur la photothérapie, de sorte qu'il y a une incertitude considérable dans les estimations d'efficacité comparative. • L'analyse pharmacoéconomique du promoteur ne reflète pas bien la prise en charge clinique du LTC-MF. D'abord, la population cible de la demande d'examen du promoteur porte sur les patients ayant une maladie de stade précoce (stade IA, < 10 % d'atteinte cutanée) et plus avancé (stade IIA/IB, stade IIB+; 10 % à 80 % d'atteinte cutanée). Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment que, dans la pratique clinique, le gel de chlorméthine ne serait utilisé que chez les patients ayant une atteinte cutanée de moins de 10 % de la surface corporelle. Ensuite, l'efficacité clinique du traitement est modélisée en fonction du score SWAT, qui ne rend pas compte de tous les facteurs à prendre en compte dans la prise de décisions cliniques (p. ex. améliorations de la qualité de vie décrites par les patients). Enfin, le promoteur présume que la réponse au traitement serait évaluée après 13 semaines de photothérapie et après 6 mois d'application de gel de chlorméthine; les cliniciens experts estiment que la réponse aux deux traitements devrait être évaluée après six mois. • Les couts associés aux soins de plaie sont surestimés. Selon les cliniciens experts, il est rare que les patients recevant un traitement cutané aient besoin de pansements; ceux-ci ne sont donc habituellement pas utilisés chez cette population.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • L'application quotidienne du gel de chlorméthine est sous-estimée. Le promoteur se sert de la quantité quotidienne médiane utilisée dans l'étude 201 (1,8 g), qui est inférieure à la quantité moyenne (2,21 g). Il présume que les patients utiliseraient la même quantité de gel tous les jours, quelle que soit la surface corporelle atteinte, ce qui est peu probable. • L'efficacité du gel de chlorméthine chez les patients ayant une maladie avancée est incertaine. Le promoteur présume que l'efficacité observée dans l'étude 201, qui porte principalement sur des patients ayant une maladie de stade I, serait la même à des stades plus avancés. Il ne fournit toutefois pas de données étayant cette hypothèse. • Les coefficients d'utilité attribués aux états de santé du modèle sont incertains. Les coefficients appliqués à chaque état utilisé dans le modèle proviennent d'une étude de scénarios dans laquelle les cliniciens indiquent comment les patients évalueraient, selon eux, leur qualité de vie, en fonction du fardeau de la maladie mesuré à l'aide du score SWAT. Le promoteur présume qu'il y a une relation linéaire entre le score SWAT et la qualité de vie liée à la santé, une hypothèse qui n'a toutefois pas été validée. La mise en correspondance des coefficients d'utilité ajoute donc une nouvelle source d'incertitude aux analyses.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Étant donné l'absence de données probantes cliniques comparatives, on ignore le rapport cout/efficacité du gel de chlorméthine. L'ACMTS a entrepris une réanalyse exploratoire afin de corriger le modèle du promoteur en utilisant les données probantes les plus concluantes; toutefois, la validité et la possibilité d'interprétation des résultats sont limitées par la qualité des données probantes comparatives sur l'efficacité. • Les réanalyses exploratoires de l'ACMTS comprennent les modifications suivantes : utilisation d'une seule et unique source pour les estimations de l'efficacité de la photothérapie, révision du moment de l'évaluation de la réponse à la photothérapie, exclusion des coûts associés aux soins de plaie et augmentation de la dose quotidienne de gel de chlorméthine. L'ACMTS n'est pas en mesure de pallier l'absence de données cliniques comparatives directes, l'absence de données sur l'efficacité du gel de chlorméthine en contexte de maladie avancée et l'incertitude entourant les coefficients d'utilité attribués aux états de santé. Comparativement à la photothérapie, le RCED du gel de chlorméthine est de 358 310 \$ l'AVAQ gagnée. Cependant, ces analyses doivent être vues comme étant exploratoires seulement, vu l'absence de données cliniques comparatives directes sur le gel de chlorméthine.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; LTC-MF = lymphome T cutané de type mycosis fongoïde; PUVA = psoralène et rayons ultraviolets A; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SWAT = modified Severity-Weighted Assessment Tool; UVB = rayons ultraviolets B

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur :

- On ne connaît pas avec certitude le nombre de patients admissibles au traitement par le gel de chlorméthine.
- Les coûts associés au gel de chlorméthine et à la photothérapie sont sous-estimés.

La réanalyse de l'ACMTS comprend les modifications suivantes : mise à jour de la prévalence du LTC-MF, utilisation de la proportion de patients admissibles au remboursement dans le calcul de la taille du marché, augmentation de la dose quotidienne de gel de chlorméthine et augmentation de la durée de la photothérapie.

D'après la réanalyse, l'impact budgétaire pour les régimes d'assurance médicaments publics du remboursement du gel de chlorméthine chez les patients atteints de LTC-MF devrait être de 2 480 803 \$ la première année, de 8 130 658 \$ la deuxième année et de 19 702 020 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire total sur trois ans de 30 313 481 \$. Cette estimation est influencée par la proportion des patients atteints de LTC-MF qui seraient admissibles au remboursement, la quantité quotidienne de gel de chlorméthine et le prix du médicament.

Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Avram Denburg, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Valerie McDonald.

Date de la réunion (premier examen) : Le 10 juin 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 10 novembre 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.