



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

IVERMECTINE (Rosiver — Galderma Canada inc.) Indication : la rosacée

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande d'ajouter l'ivermectine à 1 % à la liste des médicaments assurés dans le traitement des lésions inflammatoires dues à la rosacée chez l'adulte de 18 ans ou plus, sous réserve du critère clinique et de la condition ci-dessous :

Critère clinique :

- Le traitement de la rosacée papulopustuleuse d'intensité modérée ou grave.

Condition :

- Pour le régime d'assurance médicaments, le coût de l'ivermectine à 1 % ne saurait dépasser celui des autres traitements topiques de la rosacée qu'il rembourse.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR), les études 18170 (N = 683) et 18171 (N = 688), démontrent que l'ivermectine à 1 % appliquée une fois par jour amène une réduction du nombre de lésions inflammatoires statistiquement plus grande et un taux de réussite thérapeutique statistiquement plus élevé que ne le fait l'excipient (crème renfermant l'excipient seulement).
2. Un ECR (étude 40173 [N = 962]) démontre que l'ivermectine à 1 % produit une réduction en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires statistiquement plus grande (-83,0 % contre -73,7 %) et un taux de réussite thérapeutique statistiquement plus élevé (84,9 % contre 75,4 %) que ne le fait la crème de métronidazole à 0,75 % appliquée deux fois par jour; toutefois, l'importance clinique de ces différences est incertaine.
3. Au prix indiqué, le coût journalier du traitement par l'ivermectine à 1 % (██████████) est supérieur à celui du traitement par le gel de métronidazole à 1 % (0,45 \$), à celui du traitement par le gel d'acide azélaïque à 15 % (0,79 \$) et à celui du traitement par la crème de métronidazole à 0,75 % (0,86 \$).

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte :

Santé Canada a autorisé la mise en marché de l'ivermectine dans le traitement topique des lésions inflammatoires (papules et pustules) de la rosacée chez l'adulte de 18 ans ou plus. Antiparasitaire de large spectre, l'ivermectine est dotée de propriétés antiinflammatoires. Elle est offerte sous la forme d'une crème à 1 % (10 mg/g).

Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : l'examen méthodique d'ECR et d'études pivots sur l'ivermectine dans le traitement de la rosacée, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

Observation de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, l'Alliance canadienne des patients en dermatologie, a communiqué ses observations en réponse à la demande de rétroaction du PCEM. L'organisme a collecté cette information par l'entremise d'un questionnaire diffusé dans les médias sociaux et par des dermatologues. Voici le résumé des observations transmises :

- La rosacée est une maladie de la peau courante, méconnue, dont les symptômes sont des rougeurs, des bouffées congestives et l'inflammation cutanée. Bien que confinée au visage en général, elle peut s'étendre à tout le corps et entraîner une insuffisance vasculaire au visage, aux extrémités et à l'intestin. Elle peut se manifester également par de la peau sèche, épaissie ou squameuse, des boutons sur le nez, l'élargissement du nez et l'inflammation oculaire.
- Les manifestations faciales de la maladie, qui ne passent pas inaperçues, peuvent altérer la qualité de vie de la personne qui voit son estime de soi baisser, qui en est gênée et mécontente. Nombre des patients consultés font état d'un sentiment de honte, de dépression et d'incapacité à participer aux activités courantes. Les traitements actuels de la rosacée sont d'efficacité limitée dans l'atténuation des symptômes.
- Les patients mentionnent avoir expérimenté diverses options thérapeutiques, dont le métronidazole, l'acide azélaïque, le laser, d'autres médicaments d'ordonnance et des thérapies en vente libre. À leur avis, il y a tout de même un besoin d'ordre thérapeutique insatisfait en ce sens que les traitements actuels ont une efficacité limitée, entraînent des effets indésirables et coûtent cher.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM porte sur trois ECR multicentriques dont les participants sont des adultes atteints de rosacée modérée ou grave (c.-à-d., évaluation globale du chercheur [IGA pour Investigator's Global Assessment] ≥ 3 ; 15 à 70 lésions inflammatoires au visage).

- Les études 18170 (N = 683) et 18171 (N = 688) commencent par une période de traitement à double insu de 12 semaines évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'ivermectine comparativement à son excipient et se poursuivent par une période de 40 semaines d'évaluation de l'innocuité à long terme où les chercheurs ne connaissent pas la nature du traitement subi par les participants. Ceux-ci sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de l'ivermectine à 1 % et de l'excipient, appliqués une fois par jour pendant 12 semaines; durant la période d'évaluation de l'innocuité à long terme, les patients traités

par l'ivermectine continuent ce traitement, alors que ceux traités par l'excipient passent au gel d'acide azélaïque à 15 %.

- L'étude 40173 (N = 962) est un essai clinique où les chercheurs ne connaissent pas l'affection des ressources et où les participants sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de l'ivermectine à 1 % appliquée une fois par jour et de la crème de métronidazole à 0,75 % appliquée deux fois par jour. Au terme de 16 semaines, le traitement cesse chez les personnes qui y ont répondu, mais reprend en cas de rechute; les participants sont suivis pendant une période allant jusqu'à 36 semaines.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les résultats d'intérêt aux fins de l'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité s'est attardé aux aspects que voici :

- Le nombre de lésions — la somme du nombre de papules et de pustules dans les cinq régions du visage (front, menton, nez, joue droite et joue gauche).
- L'évaluation IGA — selon une échelle allant de 0 (pas de lésions) à 4 (lésions très graves) selon le nombre de papules ou pustules et la gravité de l'érythème. La réponse ou réussite thérapeutique correspond à un score IGA ≤ 1 .
- L'amélioration de l'état de la peau selon l'évaluation du patient — évaluation de l'amélioration symptomatique par comparaison avec l'état initial; notation allant de 1 (amélioration excellente) à 5 (aggravation).
- L'indice dermatologique de qualité de vie (DLQI pour Dermatology Life Quality Index) — questionnaire générique d'évaluation de la qualité de vie applicable à toutes les affections dermatologiques examinant les répercussions de la maladie sur les sensations et sentiments, les activités courantes, le travail ou l'école, les loisirs et les relations personnelles. La notation va de 0 (pas d'altération) à 30 (altération maximale)
- L'indice de qualité de vie adapté à la rosacée (RosaQoL pour Rosacea Quality of Life Index) — questionnaire d'évaluation de la qualité de vie spécifique à la maladie axé sur les symptômes, le fonctionnement et les émotions; plus le score est haut, plus la rosacée a des répercussions sur la qualité de vie du patient.

Les études 18170 et 181171 se penchent sur deux principaux résultats d'intérêt aux fins de l'évaluation du médicament, à savoir la variation absolue du nombre de lésions inflammatoires et le taux de réussite ou de réponse thérapeutique selon le score IGA en 12 semaines. Les deux principaux résultats d'intérêt dans l'étude 40173 sont la variation en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires en 16 semaines et le début d'action du médicament (premiers signes d'efficacité).

Efficacité

Études comparatives avec excipient (18170 et 18171)

- La diminution absolue du nombre de lésions inflammatoires est de plus grande ampleur dans les groupes de l'ivermectine que dans les groupes de l'excipient. La différence entre l'ivermectine et son excipient sur le plan du nombre moyen de lésions inflammatoires dans les études 18170 et 18171 est respectivement de :
 - Différence de variation absolue du nombre initial de lésions : -8,13 lésions (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -10,12 à -6,13) et -8,22 lésions (IC à 95 % de -10,18 à -6,25).

- Variation en pourcentage du nombre initial de lésions : -64,9 % contre -41,6 % et -65,7 % contre -43,4 % ($P < 0,001$ dans les deux cas).
- La proportion de patients manifestant une réponse thérapeutique (score IGA ≤ 1) en 12 semaines est plus grande avec l'ivermectine qu'avec l'excipient.
 - Étude 18170 : 38,4 % contre 11,6 %; $P < 0,001$.
 - Étude 18171 : 40,1 % contre 18,8 %; $P < 0,001$.
- La proportion de patients qui, dans leur évaluation, note que leur amélioration est « excellente » est statistiquement plus grande dans les groupes de l'ivermectine que dans les groupes de l'excipient.
 - Étude 18170 : 34,3 % contre 9,5 %; $P < 0,001$.
 - Étude 18171 : 32,0 % contre 7,3 %; $P < 0,001$.
- L'amélioration de la qualité de vie en 12 semaines, selon tous les instruments de mesure de cet aspect, est statistiquement plus grande dans les groupes de l'ivermectine que dans les groupes de l'excipient. La différence entre l'ivermectine et l'excipient sur le plan de la variation moyenne absolue de la notation dans les études 18170 et 18171 va comme suit :
 - RosaQoL : -0,64 contre -0,35 et -0,60 contre -0,35 ($P < 0,001$ dans les deux cas).
 - DLQI : -3,5 contre -2,2 et -3,2 contre -2,0 ($P < 0,001$ dans les deux cas).

Étude comparative avec traitement de référence (40173)

- La réduction en pourcentage du nombre de lésions en 16 semaines de traitement est statistiquement plus grande avec l'ivermectine qu'avec la crème de métronidazole (-83,0 % contre -73,7 %; $P < 0,001$). La différence de variation en pourcentage du nombre de lésions entre les deux interventions est statistiquement significative ($P < 0,05$) en 3 semaines seulement et elle l'est toujours au terme de la période de traitement de 16 semaines.
- Le taux de réussite (score IGA ≤ 1) en 16 semaines est plus grand avec l'ivermectine à 1 % (84,9 %) qu'avec la crème de métronidazole (75,4 %) ($P < 0,001$).
- Durant la phase de prolongation de 36 semaines, le taux de rechute dans les groupes de l'ivermectine et du métronidazole est respectivement de 62,7 % et de 68,4 % ($P = 0,10$). Le délai médian de première rechute est significativement plus long dans le groupe de l'ivermectine à 1 % (115 jours; IC à 95 % de 113 à 165) que dans le groupe du métronidazole (85 jours; IC à 95 % de 85 à 113).
- On note une amélioration de la qualité de vie dans les deux groupes (variation moyenne absolue de l'indice DLQI : 5,2 pour l'ivermectine et 3,9 pour le métronidazole); l'étude ne procède pas à l'analyse statistique de la différence entre les groupes.
- La proportion de patients qui, dans leur évaluation, note que leur amélioration est « excellente » est statistiquement plus grande dans le groupe de l'ivermectine que dans le groupe du métronidazole (52,3 % contre 37,0 %; $P < 0,002$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Rien ne distingue les groupes de l'ivermectine, de l'excipient et du métronidazole (crème à 0,75 %) sur le plan des incidents indésirables qui sont semblables dans tous les groupes. Les mentions d'incidents indésirables cutanés, dont l'irritation, la douleur cuisante, la dermatite, la douleur ou le prurit, sont peu nombreuses et du même ordre d'un groupe à un autre. Les proportions de patients ayant subi un incident indésirable à tout le moins vont comme suit :
 - Étude 18170 : ivermectine (40,5 %) et excipient (39,4 %)
 - Étude 18171 : ivermectine (36,5 %) et excipient (36,5 %).

- Étude 40173 : ivermectine (32,4 %) et métronidazole (33,1 %).
- Les proportions de patients qui subissent un incident indésirable grave à tout le moins vont comme suit :
 - Étude 18170 : ivermectine (0,7 %) et excipient (0,4 %).
 - Étude 18171 : ivermectine (1,5 %) et excipient (1,7 %).
 - Étude 40173 : ivermectine (1,7 %) et métronidazole (1,0 %).
- Les proportions d'abandons pour cause d'effets indésirables vont comme suit :
 - Étude 18170 : ivermectine (1,5 %) et excipient (2,6 %).
 - Étude 18171 : ivermectine (1,3 %) et excipient (2,6 %).
 - Étude 40173 : ivermectine (1,3 %) et métronidazole (2,7 %).

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant repose sur un modèle Markov comparant la crème d'ivermectine à 1 % (application une fois par jour), la crème de métronidazole à 0,75 % (application deux fois par jour), le gel de métronidazole à 1 % (application une fois par jour), la crème de métronidazole à 1 % (application deux fois par jour) et le gel d'acide azélaïque à 15 % (application deux fois par jour) dans le traitement des lésions inflammatoires (papules et pustules) de la rosacée chez des adultes atteints de rosacée papulopustuleuse modérée ou grave. La modélisation s'inscrit dans un horizon temporel de trois ans et adopte la perspective d'un système de santé canadien.

Le modèle incorpore deux états de santé en fonction du score IGA : présence de la rosacée (score IGA ≥ 2) et absence de la rosacée (score IGA de 0 ou 1). Les données sur l'efficacité proviennent principalement de l'étude 40173 et [REDACTED], tandis que les valeurs d'utilité sont fondées sur les données regroupées tirées du questionnaire EuroQol 5— Dimensions (EQ-5D) de l'étude 40173. Le fabricant tient compte également de traitements combinés, notamment avec une antibiothérapie systémique, en plus de l'utilisation d'autres ressources sanitaires. Le scénario de référence du fabricant, considéré de manière séquentielle, aboutit au rapport cout-utilité différentiel de 50 073 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité dans la comparaison entre la crème d'ivermectine à 1 % et le gel de métronidazole à 1 %. Tous les autres médicaments sont écartés pour cause de dominance (plus coûteux et moins efficaces) ou de dominance étendue (traitements combinés avec le gel de métronidazole à 1 % ou avec la crème d'ivermectine à 1 % sont moins coûteux et plus efficaces que les autres comparateurs).

Le PCEM a relevé certains aspects de l'évaluation économique du fabricant qui en limitent la portée :

- La nature incertaine de l'avantage clinique comparatif de l'ivermectine par rapport à d'autres médicaments parce qu'on ne connaît pas la différence d'importance clinique sous l'angle du taux de réussite et parce que le modèle à effets aléatoires de la métaanalyse en réseau ne débouche pas sur des résultats statistiquement significatifs.
- L'absence de données permettant de préciser la réussite thérapeutique au cours de la phase à long terme.
- Le postulat voulant qu'il n'y ait pas de traitement d'entretien pour les patients qui ont répondu au traitement.
- Le cout moyen pondéré inexact des antibiotiques systémiques.

- Les taux de probabilité d'utilisation de ressources sanitaires déterminés selon des données américaines.

Tenant compte des résultats de la métaanalyse en réseau et des limites des analyses pharmacoéconomiques du fabricant, le PCEM postule que les médicaments topiques sont de même efficacité et prend en considération leur coût. Au prix indiqué de [REDACTED] \$ et à la quantité utilisée de 0,72 g en application une fois par jour ou de 1,31 g en application deux fois par jour (selon le nombre de grammes utilisés dans l'étude 40173 et les hypothèses du fabricant), le coût journalier du traitement par la crème d'ivermectine à 1 % ([REDACTED]) est supérieur à celui du traitement par le gel de métronidazole à 1 % (0,45 \$), à celui du traitement par le gel d'acide azélaïque à 15 % (0,79 \$) et à celui du traitement par la crème de métronidazole à 0,75 % (0,86 \$).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- La différence ou l'écart minimal d'importance clinique entre deux interventions sous l'angle des résultats évalués dans les études examinées ici n'a pas été établi et, à l'exception de l'indice RosaQoL, les instruments de mesure ne sont pas validés dans la rosacée.
- Les participants des études examinées ici sont atteints de rosacée d'intensité modérée ou grave, mais selon l'indication autorisée par Santé Canada, l'utilisation du médicament n'est pas limitée par la gravité de la maladie.
- La majorité des participants n'avaient pas été traités auparavant; l'efficacité de l'ivermectine chez des patients n'ayant pas répondu à d'autres traitements (le métronidazole, par exemple) est incertaine.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Des comparaisons directes entre traitements topiques de la rosacée, outre la crème de métronidazole à 0,75 %.
- L'efficacité et l'innocuité à long terme de l'ivermectine dans le traitement de la rosacée qui devront être évaluées.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silviu (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 21 octobre 2015

Absences :

Aucune.

Conflits d'intérêts :

Aucun.

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

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 ou ses conseils. 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 la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent 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.