



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

DOXYCYCLINE MONOHYDRATÉE (Aprilon – Galderma Canada Inc.) Indication : rosacée inflammatoire

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que les capsules à libération modifiée à 40 mg de doxycycline ne soient pas inscrites aux listes de médicaments.

Motifs de la recommandation

Le Comité a jugé que les avantages cliniques relatifs des capsules à libération modifiée à 40 mg de doxycycline étaient douteux en raison du plan et de l'analyse de l'unique essai clinique comparatif et randomisé (ECR) (ROSE-401) ayant comparé les capsules à libération modifiée à 40 mg de doxycycline aux capsules à libération immédiate à 100 mg de doxycycline.

Contexte

Santé Canada a approuvé la doxycycline monohydratée pour le traitement des lésions inflammatoires (papules et pustules) de la rosacée chez l'adulte. On a montré que la doxycycline inhibe l'activité des neutrophiles et plusieurs réactions pro-inflammatoires pouvant contribuer à la physiopathologie de la rosacée. Aprilon est offert en capsules à libération modifiée à 40 mg (et en billes à libération immédiate à 30 mg ou à libération prolongée à 10 mg).

Synthèse des considérations du CCEM

Le Comité a tenu compte des renseignements suivants, préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique des ECR à double insu et contrôlés par substance active sur la doxycycline monohydratée et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le fabricant a présenté un prix confidentiel pour les capsules à libération modifiée à 40 mg de doxycycline.

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les groupes de patients à faire des observations, mais n'en a pas reçu.

Essais cliniques

L'examen a porté sur un ECR à double insu de 16 semaines (ROSE-401; N = 91) ayant comparé les capsules à libération modifiée à 40 mg de doxycycline aux capsules à libération immédiate à 100 mg de doxycycline prises une fois par jour par des patients atteints de rosacée

Programme commun d'évaluation des médicaments

inflammatoire modérée ou grave. Les deux groupes de patients ont aussi reçu un traitement ouvert par le gel topique de métronidazole à 1 %. Davantage des patients randomisés du groupe traité par les capsules à libération modifiée à 40 mg que de ceux du groupe traité par les capsules à libération immédiate à 100 mg ont abandonné le traitement (*données confidentielles retirées à la demande du fabricant*).

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis *a priori* dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants :

- Nombre total de lésions inflammatoires, soit la somme du nombre de papules, de pustules et de nodules
- Évaluation globale de l'investigateur, soit le score de 0 (pas de lésions) à 5 (rosacée très grave) fondé sur le nombre de papules, de pustules et de nodules
- Évaluation clinique de l'érythème – score de 0 (pas d'érythème) à 4 (érythème grave) fondé sur le degré de rougeur – qui sert à évaluer quatre régions du visage, soit le front, le menton, le nez, la joue droite et la joue gauche
- Effets indésirables graves, total des effets indésirables, effets indésirables gastro-intestinaux, infections opportunistes, telles que la candidose vaginale, résistance aux antibiotiques et retrait de l'essai en raison des effets indésirables.

Le principal critère d'efficacité de l'essai ROSE-401 était le changement entre le début et la fin de l'essai (soit à la 16^e semaine ou à la dernière consultation après le début de l'essai chez chaque patient) du nombre total de lésions inflammatoires. L'essai visait à évaluer la non-infériorité des capsules à libération modifiée à 40 mg par rapport aux capsules à libération immédiate à 100 mg pour ce qui est du nombre total de lésions inflammatoires. Le protocole de l'essai précisait que l'observation d'une différence moyenne entre les traitements de moins de cinq lésions témoignerait de la non-infériorité des capsules à libération modifiée à 40 mg par rapport aux capsules à libération immédiate à 100 mg, selon un intervalle de confiance (IC) unilatéral de 90 %.

Les facteurs suivants limitaient la planification de l'essai ROSE-401 et l'analyse de ses résultats: il y a eu une forte proportion d'abandons précoces (*données confidentielles retirées à la demande du fabricant*); on n'a pas effectué d'analyse d'ensemble conforme au protocole malgré qu'une telle analyse soit importante pour les essais de non-infériorité; la validité et la signification clinique du seuil de non-infériorité de cinq lésions étaient douteuses; et le nombre de sujets randomisés (91) était inférieur à celui précisé au préalable dans le protocole de l'essai (environ 100 sujets).

Résultats

Effacité potentielle ou réelle

- La différence moyenne (DM) entre le début et la fin de l'essai entre les capsules à libération modifiée à 40 mg et les capsules à libération immédiate à 100 mg pour ce qui est du nombre total de lésions inflammatoires était de -0,3 (IC de 95 % : -4,6 à 4,0; $p = 0,830$). Le seuil de non-infériorité précisé au préalable (soit cinq lésions) a été atteint. Toutefois, en raison de la validité douteuse du seuil de non-infériorité, de la proportion relativement

élevée d'abandons précoces (total de *[données confidentielles retirées à la demande du fabricant]*) et de l'absence d'analyse per protocole, le Comité conclut que les résultats de l'essai ROSE-401 ne démontrent pas sans l'ombre d'un doute la non-infériorité des capsules à libération modifiée à 40 mg par rapport aux capsules à libération immédiate à 100 mg.

- Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative pour ce qui est du changement par rapport au début de l'essai des scores totaux de l'évaluation clinique de l'érythème (DM [IC de 95 %] = -0,2 [-1,9 à 1,5]; $p = 0,500$) ni du changement par rapport au début de l'essai des scores totaux de l'évaluation globale de l'investigateur (DM [IC de 95 %] = 0,0 [-0,5 à 0,5]; $p = 0,857$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion des patients qui ont présenté au moins un effet indésirable a été semblable dans le groupe traité par les capsules à libération modifiée à 40 mg (43 %) et dans celui traité par les capsules à libération immédiate à 100 mg (47 %).
- Des effets indésirables graves ont été signalés chez deux patients (4,5 %) traités par les capsules à libération modifiée à 40 mg et aucun des patients (0 %) traités par les capsules à libération immédiate à 100 mg.
- Cinq patients (11,4 %) traités par les capsules à libération modifiée à 40 mg ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables, par rapport à quatre patients (8,5 %) traités par les capsules à libération immédiate à 100 mg.
- Deux patients (4,5 %) traités par les capsules à libération modifiée à 40 mg et douze patients (25,5 %) traités par les capsules à libération immédiate à 100 mg ont présenté des effets indésirables gastro-intestinaux. La différence entre les deux groupes était principalement attribuable aux nausées, qui sont survenues chez huit patients traités par les capsules à libération immédiate à 100 mg, mais chez aucun des patients traités par les capsules à libération modifiée à 40 mg.
- Il n'y a eu aucun cas de candidose vaginale dans les deux groupes traités.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse de rentabilité comparant les capsules à libération modifiée à 40 mg aux capsules à libération immédiate à 100 mg pendant un horizon de 48 semaines. Les résultats sont exprimés en coût différentiel par cas de réussite, la réussite étant définie en fonction du pourcentage de réduction du nombre de lésions inflammatoires et de l'absence d'effets indésirables – ce qui constitue un critère composite de l'efficacité clinique et des effets nuisibles. Le Comité n'était pas convaincu de la validité de ce critère composite. Les paramètres utilisés par le fabricant pour ce qui est de l'efficacité et des effets nuisibles relatifs des capsules à libération modifiée à 40 mg et des capsules à libération immédiate à 100 mg étaient fondés sur des hypothèses qui ne coïncidaient pas avec les données provenant des essais cliniques. Selon le fabricant, par rapport aux capsules à libération immédiate à 100 mg, les capsules à libération modifiée à 40 mg sont associées à un coût différentiel de 845 \$ par point de pourcentage de réduction du nombre de lésions inflammatoires en l'absence d'effets indésirables.

Le PCEM souligne que l'analyse du fabricant comporte les lacunes suivantes :

- Le fabricant a supposé qu'il y avait une réduction du taux de récurrence et une réduction de l'incidence de la candidose vaginale avec les capsules à libération modifiée à 40 mg par rapport aux capsules à libération immédiate à 100 mg, mais au cours de l'essai ROSE-401, on n'a pas déterminé s'il y avait une différence entre les capsules à libération modifiée à 40 mg et les capsules à libération immédiate à 100 mg pour ce qui est du taux de récurrence et de l'incidence de la candidose vaginale.
- Le critère d'évaluation choisi, soit le pourcentage de réduction du nombre de lésions inflammatoires en l'absence d'effets indésirables, ne correspond pas à celui de l'essai clinique ROSE-401. On ne sait pas s'il représente un résultat cliniquement significatif, ce qui complique l'interprétation du rapport coût-efficacité différentiel.

Le coût quotidien de la doxycycline (capsules à 40 mg à libération modifiée) est de (*prix confidentiel retiré à la demande du fabricant*). Les autres médicaments utilisés pour le traitement de la rosacée, même s'ils ne sont pas indiqués contre la rosacée, sont moins coûteux (100 mg de doxycycline à libération immédiate : 0,59 \$; 100 mg à 200 mg de minocycline : 0,62 \$ à 1,24 \$; et 250 mg à 500 mg de tétracycline : 0,07 \$ à 0,13 \$).

Autres sujets de discussion

Le Comité fait les observations suivantes :

- Les capsules de doxycycline à libération modifiée à 40 mg se sont révélées supérieures à un placebo au cours de trois ECR à double insu. Les taux d'efficacité obtenus au cours des ECR contrôlés par placebo ont été semblables à ceux obtenus au cours de l'essai ROSE-401.

Membres du CCEM

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M. Frank Gavin et M^{me} Cate Dobhran

Absences

Réunion du 16 janvier 2013

Aucune

Réunion du 20 mars 2013

Un membre du CCEM n'a pas assisté à la réunion.

Conflits d'intérêts

Aucun

À propos du présent document

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu des listes des médicaments des régimes d'assurance-médicaments participant au PCEM.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM a délibéré d'un examen et formulé une recommandation ou délivré un rapport d'avis. 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 ou le rapport d'avis 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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 16 janvier 2013; Réexamen du CCEM – 20 mars 2013

Avis de recommandation finale du CCEM – 27 mars 2013

© 2013 ACMTS

Page 5 sur 5