

### RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

#### **ACIDE AZÉLAÏQUE (Finacea – Bayer Inc.) Indication : rosacée**

##### **Recommandation :**

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments recommande que le gel d'acide azélaïque 15 % soit inscrit sur la liste des médicaments assurés.

##### **Motif de la recommandation :**

Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) démontrent que le gel d'acide azélaïque 15 % est de même efficacité que le gel de métronidazole à la concentration de 0,75 % ou de 1 % dans le traitement de la rosacée papulopustuleuse d'intensité légère ou modérée ; l'efficacité se mesure par le décompte des lésions et l'évaluation de la gravité globale par un chercheur.

##### **À souligner :**

Le coût du gel d'acide azélaïque 15 % est environ le même que celui du gel de métronidazole 0,75 %, mais supérieur à celui du gel de métronidazole 1 % en supposant que ces gels sont appliqués à la fréquence recommandée dans leurs monographies respectives.

##### **Contexte :**

Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'acide azélaïque dans l'indication du traitement topique des papules et pustules inflammatoires ainsi que de l'érythème associés à la rosacée légère ou modérée. L'acide azélaïque exerce un effet antiprolifératif sur les kératinocytes et un effet bactéricide, mais son mécanisme d'action dans la rosacée demeure inconnu. Il est offert en gel à la concentration de 15 %. La posologie approuvée par Santé Canada est l'application d'une fine couche (0,5 g) deux fois par jour.

##### **Synthèse des constatations du CCCEM :**

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

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

### **Essais cliniques**

L'étude méthodique couvre quatre ECR dont les participants sont des adultes atteints de rosacée d'intensité légère ou modérée. Deux d'entre eux, les essais A03125 (N = 329) et A03126 (N = 335), sont des études à double insu qui comparent le médicament à son excipient. L'essai A08681 (N = 251) est une étude à double insu comparant le médicament à un traitement actif, tandis que l'essai Wolf (N = 160) est une étude à simple insu (à l'aveugle pour les chercheurs) comparant le médicament à un traitement actif.

Les essais A03125 et A03126 sont des études semblables qui comparent le gel d'acide azélaïque à 15 % au gel ne contenant que l'excipient, les deux appliqués deux fois par jour durant 12 semaines. La proportion des participants abandonnant ces études avant terme est respectivement de 14 % et de 12 %.

L'étude A08681 compare le gel d'acide azélaïque à 15 % au gel de métronidazole à 0,75 %, les deux appliqués deux fois par jour durant 15 semaines; 10 % des participants abandonnent l'essai avant terme (11 % du groupe de l'acide azélaïque et 8 % du groupe du métronidazole). L'étude Wolf compare le gel d'acide azélaïque à 15 % appliqué deux fois par jour au gel de métronidazole à 1 % appliqué une fois par jour durant 15 semaines; 15 % des participants abandonnent avant la fin (la proportion selon le groupe n'est pas indiquée).

Les trois essais cliniques financés par le fabricant de l'acide azélaïque (A03125, A03126 et A08681) sont conçus pour évaluer la supériorité de l'acide azélaïque sur le comparateur. L'étude Wolf, financée par le fabricant du gel de métronidazole, est conçue pour évaluer la non-infériorité du gel de métronidazole à 1 % par rapport au gel d'acide azélaïque à 15 % en vertu d'une marge de non-infériorité de -15 % sous l'angle du critère de jugement principal.

### **Critères de jugement**

Les principaux critères de jugement dans les essais cliniques comparant le médicament à son excipient sont la fluctuation du nombre de lésions inflammatoires par rapport au moment de référence et l'évaluation globale de la gravité de l'affection à la fin du traitement par un chercheur. Le principal critère de jugement de l'étude A08681 est la fluctuation du nombre de lésions inflammatoires par rapport au moment de référence, alors que c'est la variation en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires par rapport au moment de référence dans l'étude Wolf. Dans cette dernière étude, le métronidazole sera jugé non inférieur à l'acide azélaïque si la différence entre les deux groupes d'intervention quant à la variation en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires ne dépasse pas 15 %.

Le PCEM a précisé d'autres critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité s'est attardé aux critères que voici : la qualité de vie, l'évaluation globale de l'amélioration par un chercheur, l'évaluation globale de l'amélioration par le patient, l'évaluation de l'amélioration des points de vue de l'érythème et de la télangiectasie par un chercheur, l'évaluation de l'acceptabilité esthétique du produit par le patient et les effets indésirables.

---

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

### Résultats

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

- Aucun des essais cliniques n'évalue la qualité de vie.
- Dans l'étude A08681, le gel d'acide azélaïque 15 % est supérieur dans une proportion statistiquement significative au gel de métronidazole 0,75 % sur la foi de l'écart de diminution du nombre de lésions inflammatoires à la fin du traitement : différence moyenne (DM) de -2,9 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -4,9 à -1,0). Dans l'étude Wolf, le gel de métronidazole 1 % en application une fois par jour se révèle non inférieur au gel d'acide azélaïque 15 % en application deux fois par jour (marge de non-infériorité de -15 %) d'après l'écart de variation en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires à la fin du traitement : différence médiane de -5 % (IC à 95 % de -11,2 à 0,7) dans la population prévue au protocole.
- Comparativement à l'excipient en gel, le gel d'acide azélaïque 15 % produit une réduction statistiquement plus importante du nombre de lésions inflammatoires à la fin du traitement dans les études A03125 et A03126 : DM de -3,6 (IC à 95 % de -5,3 à -2,0) dans la première et de -2,7 (IC à 95 % de -4,9 à -0,6) dans la seconde.
- La proportion de participants manifestant une réponse thérapeutique (définie par le score d'absence de lésions ou de lésions minimales à l'évaluation globale de la gravité par le chercheur) à la fin de l'étude est plus grande dans une mesure statistiquement significative dans le groupe de l'acide azélaïque que dans le groupe de l'excipient de l'essai A03125 et tout près de la limite de la portée statistique dans l'essai A03126. Dans les études A08681 et Wolf, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'acide azélaïque et le métronidazole quant à la proportion de participants dont le score à l'évaluation globale de la gravité par le chercheur à la fin de l'étude indique l'absence de lésions ou des lésions minimales.
- Dans l'étude A08681, l'amélioration globale selon l'évaluation du chercheur est mieux dans une proportion statistiquement significative dans le groupe de l'acide azélaïque que dans le groupe du gel de métronidazole 0,75 %. Dans les essais cliniques A03125 et A03126, l'amélioration globale selon l'évaluation du chercheur et celle des patients est statistiquement mieux dans le groupe de l'acide azélaïque que dans le groupe de l'excipient en gel. L'étude Wolf ne prévoit pas l'évaluation globale de l'amélioration par le chercheur ou le patient.
- L'amélioration du point de vue de l'érythème, évaluée par le chercheur, est statistiquement plus grande dans le groupe de l'acide azélaïque que dans le groupe de l'excipient en gel dans les essais A03125 et A03126 et que dans le groupe du métronidazole à 0,75 % dans l'étude A08681.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'acide azélaïque et le métronidazole 0,75 % dans l'étude A08681 et l'excipient en gel dans les essais A03125 et A03126 quant à la télangiectasie selon l'évaluation du chercheur.

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

- Les effets indésirables graves sont rares dans les quatre essais cliniques.
- Le nombre de participants éprouvant des effets indésirables cutanés est plus élevé dans le groupe de l'acide azélaïque que dans le groupe de l'excipient en gel (essais A03125 et A03126) et que dans le groupe du métronidazole 0,75 % (étude A08681). Les effets indésirables cutanés plus fréquents dans les groupes de l'acide azélaïque que dans les

## Programme commun d'évaluation des médicaments

groupes comparateurs sont la sensation cuisante ou la douleur, la paresthésie et le prurit. La majorité des effets indésirables cutanés dans le groupe de l'acide azélaïque des études A03125, A03126 et A08681 sont d'intensité légère ou modérée.

- Dans l'étude Wolf, la proportion de participants aux prises avec une sensation de brûlure ou une douleur cuisante prononcée est de 5 % supérieure dans le groupe de l'acide azélaïque par rapport au groupe du métronidazole.

### **Coût et rentabilité**

La comparaison de coût entre l'acide azélaïque et le métronidazole 0,75 % (MetroGel), présentée par le fabricant, repose sur la thèse de l'efficacité clinique comparable appuyée par les résultats de l'étude A08681. La monographie de ces deux produits veut qu'ils soient appliqués deux fois par jour, et le fabricant suppose que le patient utilise 1 g du gel d'acide azélaïque ou de métronidazole. Du point de vue du coût du gramme, l'acide azélaïque (0,60 \$) est d'un prix semblable à celui du gel de métronidazole à 0,75 % (0,66 \$).

À raison de 0,5 g deux fois par jour, l'acide azélaïque (0,60 \$) coûte plus cher que le gel de métronidazole 1 % à raison de 0,5 g par jour (posologie indiquée dans la monographie) (0,30 \$).

### **Observations transmises par des groupes de patients :**

- Un groupe de patients a transmis ses observations sur le médicament à l'étude.
- Aux yeux de ces patients, la maîtrise des symptômes est essentielle à l'amélioration de la qualité de vie. Il est également important que les effets indésirables du médicament soient acceptables.
- Les patients font remarquer le peu de traitements indiqués dans la rosacée.

### **Autres sujets de discussion :**

- Le Comité estime que les critères de jugement principaux des études sont appropriés, que le décompte des lésions est une mesure relativement objective et que le nombre de lésions est corrélé avec l'évaluation de la gravité de la maladie par le patient.
- Le Comité souligne l'absence de données solides sur la comparaison entre l'acide azélaïque et d'autres produits que le métronidazole employés dans le traitement de la rosacée, dont le peroxyde de dibenzoyl.
- La fréquence accrue d'effets indésirables cutanés durant le traitement par l'acide azélaïque comparativement au traitement par le gel de métronidazole n'est pas considérée comme un désavantage majeur du fait que les patients peuvent aisément détecter ces effets indésirables et opter pour un autre traitement.
- Les essais cliniques examinés ne disent rien sur la possibilité de répondre à l'acide azélaïque après l'échec du gel de métronidazole.
- L'échec thérapeutique demeure difficile à cerner étant donné la nature cyclique (alternance de récurrence et de rémission) de l'affection.
- La question de la fréquence d'application probable des différents médicaments dans la pratique clinique n'est pas tranchée. Le Comité est préoccupé par le fait qu'en raison de la fréquence d'application recommandée, l'acide azélaïque (application deux fois par jour) constitue un traitement plus coûteux que le gel de métronidazole 1 % (application une fois

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 19 janvier 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 16 février 2011

© ACMTS, 2011

page 4 sur 5

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

par jour). Cependant, il prévoit que les patients adapteront fort probablement la fréquence d'application et la durée du traitement selon l'évolution de l'affection (récurrence, rémission).

### **Membres du CCCEM présents :**

Les D<sup>rs</sup> 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 PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, 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 n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels en vertu du principe de confidentialité du PCEM.

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.

---

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Réunion du CCCEM – le 19 janvier 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 16 février 2011

© ACMTS, 2011

page 5 sur 5