



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Décembre 2015

Médicament	ivermectine (Rosiver)
Indication	Le traitement des lésions inflammatoires (papules et pustules) dues à la rosacée chez l'adulte de 18 ans ou plus.
Demande d'inscription	Conformément à l'indication autorisée par Santé Canada
Fabricant(s)	Galderma Canada inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

La rosacée est une dermatose chronique courante touchant les joues, le nez, les yeux, le menton et le front. Les symptômes principaux, bouffée congestive faciale, érythème (rougeur), télangiectasie (vasodilatation chronique), papules ou pustules inflammatoires, larmolement ou irritation oculaire, se manifestent par épisodes récurrents. La rosacée papulopustuleuse est la deuxième forme de rosacée la plus fréquente, elle se caractérise par un érythème facial central persistant accompagné de papules ou de pustules transitoires au centre du visage¹. Au Canada, la prévalence globale de la rosacée est estimée à deux-millions de cas².

L'ivermectine est une lactone macrocyclique de la famille des avermectines. Son mécanisme d'action dans le traitement des lésions papulopustuleuses est inconnu. Le postulat qui a cours veut que son effet tienne à ses propriétés antiinflammatoires et à son mode d'action dans la destruction des acariens *Demodex*. Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'ivermectine dans le traitement topique des lésions inflammatoires (papules et pustules) dues à la rosacée chez l'adulte de 18 ans ou plus, et le fabricant souhaite le remboursement de son médicament conformément à cette indication, soit dans le traitement de première intention de la rosacée³. L'ivermectine est offerte en crème à 1 % (10 mg/g) à appliquer une fois par jour.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique entrepris pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de la crème d'ivermectine dans le traitement des lésions inflammatoires (papules et pustules) dues à la rosacée chez l'adulte. Les paramètres d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité sont le nombre de lésions, l'évaluation globale du chercheur (IGA pour Investigator's Global Assessment), l'évaluation globale du patient, la qualité de vie liée à la santé (QVLS), la rémission et la rechute. Les paramètres d'intérêt dans l'évaluation de l'innocuité sont les incidents indésirables graves (IIG), les abandons pour cause d'effets indésirables (ACEI) et les incidents indésirables survenant pendant le traitement (IIPT).

Résultats et interprétation

Études retenues

Trois essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) multicentriques de phase 3 (études 18170, 18171 et 40173) satisfont les critères d'inclusion déterminés pour les besoins de l'examen méthodique. Les trois études ont les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion; leurs participants sont des adultes de 18 ans ou plus atteints de rosacée papulopustuleuse modérée ou grave (score IGA ≥ 3) et qui comptent de 15 à 70 lésions inflammatoires au visage. Les études ont exclu les autres formes de rosacée (rosacée conglobata, rosacée fulminante, pustulose isolée du menton) et de dermatose faciale, et d'autres affections cutanées (dermatite périorale, kératose pileaire faciale, parakératose séborrhéique, acné vulgaire, par exemple). Les participants sont de race blanche pour la plupart et, de ce fait, ne représentent pas la diversité des patients canadiens qui pourraient être admissibles au traitement par l'ivermectine de l'avis du clinicien expert consulté par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS dans le cadre de l'examen du médicament.

Les études 18170 (N = 683) et 18171 (N = 688) ont le même plan d'exécution : une période de traitement à double insu comparatif avec excipient de 12 semaines pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la crème d'ivermectine à 1 % en application une fois par jour, suivie d'une période de 40 semaines où les chercheurs ne connaissent pas la nature du traitement subi par les participants et

dont le but consiste à évaluer l'innocuité à long terme de l'ivermectine. Durant cette période, les participants traités par l'ivermectine poursuivent ce traitement alors que ceux traités par l'excipient passent au gel d'acide azélaïque à 5 % en application deux fois par jour. L'étude 40173 (N = 962), comparative avec traitement de référence et où les chercheurs ne connaissent pas la nature du traitement subi par les participants, a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité relatives de la crème d'ivermectine à 1 % appliquée une fois par jour comparativement à la crème de métronidazole à 0,75 % appliquée deux fois par jour pendant 16 semaines. Les patients qui ont répondu au traitement (score IGA \leq 1) ont participé à une phase de prolongation de 36 semaines au cours de laquelle le traitement est interrompu jusqu'à une rechute (hausse du score IGA jusqu'à \geq 2).

Les études 18170 et 18171 se penchent sur deux principaux résultats d'intérêt aux fins de l'évaluation du médicament, à savoir le taux de réussite ou de réponse thérapeutique (score IGA \leq 1) et la variation absolue du nombre de lésions inflammatoires 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

Dans les deux études comparatives avec l'excipient (18170 et 18171), l'ivermectine produit une diminution statistiquement plus grande du nombre de lésions en 12 semaines que ne le fait l'excipient. Plus précisément, la différence de variation absolue moyenne du nombre de lésions inflammatoires en 12 semaines est de $-8,13$ (intervalle de confiance [IC] à 95 % de $-10,12$ à $-6,13$) dans l'étude 18170 et de $-8,22$ (IC à 95 % de $-10,18$ à $-6,25$) dans l'étude 18171 ($P < 0,001$ dans les deux cas). Ainsi à la fin de cette période, les patients traités par l'ivermectine comptent 8 lésions de moins environ que ceux traités par l'excipient. La variation en pourcentage du nombre de lésions en 12 semaines illustre également cette différence; elle est respectivement de $-64,9$ % contre $-41,6$ % et de $-65,7$ % contre $-43,4$ % pour l'ivermectine et l'excipient dans les études 18170 et 18171 ($P < 0,001$ dans les deux cas). Outre son effet de plus grande ampleur sur le nombre de lésions, l'ivermectine s'accompagne d'un taux de réussite (score IGA \leq 1) plus grand que celui associé à l'excipient (38,4 % des patients contre 11,6 % et 40,1 % contre 18,8 % pour l'ivermectine comparativement à l'excipient dans les études 18170 et 18171; $P < 0,001$ dans les deux cas). L'importance clinique de ces différences entre l'ivermectine et l'excipient est inconnue, car l'écart minimal d'importance clinique dans la variation du nombre de lésions n'a pas été établi.

Dans l'étude comparative avec traitement de référence (40173), la réduction du nombre de lésions en 16 semaines de traitement est statistiquement plus grande avec l'ivermectine qu'avec le métronidazole. Plus précisément, la variation en pourcentage du nombre de lésions en 16 semaines dans les groupes de l'ivermectine et du métronidazole est respectivement de $-83,0$ % et de $-73,7$ % ($P < 0,001$). La différence de variation en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires 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 \leq 1) en 16 semaines est plus grand avec l'ivermectine (84,9 %) qu'avec le métronidazole (75,4 %) ($P < 0,001$). Comme il est mentionné précédemment, l'absence d'un écart minimal d'importance clinique établi pour ce qui est du nombre de lésions fait en sorte que l'on ne sait pas si ces différences entre l'ivermectine et le métronidazole sont importantes en pratique clinique.

Dans les deux études comparatives avec l'excipient, la proportion de patients qui, dans leur évaluation (évaluation globale du patient), note que leur amélioration en 12 semaines de traitement est « excellente » est statistiquement plus grande dans les groupes de l'ivermectine que dans les groupes de

l'excipient (respectivement 34,3 % contre 9,5 % et 32,0 % contre 7,3 % pour l'ivermectine et l'excipient dans les études 18170 et 18171; $P < 0,001$ dans les deux cas). De même, dans l'étude 40173, la proportion de patients qui, dans leur évaluation, note que leur amélioration est « excellente » est statistiquement plus grande dans le groupe de l'ivermectine (52,3 %) que dans le groupe du métronidazole (37,0 %) ($P < 0,002$). L'importance en pratique clinique de ces différences sur le plan de l'évaluation du traitement par le patient est inconnue.

Dans les études 18170 et 18171, l'ivermectine produit une amélioration de la qualité de vie en 12 semaines de traitement statistiquement plus grande ($P < 0,001$) que ne le fait l'excipient. Ce constat s'appuie sur la variation de l'indice de qualité de vie adapté à la rosacée (RosaQoL pour Rosacea Quality of Life Index), soit une variation absolue moyenne en 12 semaines de $-0,64$ pour l'ivermectine et de $-0,35$ pour l'excipient dans l'étude 18170, et de $-0,60$ pour l'ivermectine et de $-0,35$ pour l'excipient dans l'étude 18171, et sur la variation de l'indice dermatologique de qualité de vie (DLQI pour Dermatology Life Quality Index), soit une variation absolue moyenne en 12 semaines de $-3,5$ pour l'ivermectine et de $-2,2$ pour l'excipient dans l'étude 18170 et de $-3,2$ pour l'ivermectine et de $-2,0$ pour l'excipient dans l'étude 18171. L'étude 40173 mesure la qualité de vie à l'aide de l'indice DLQI et du questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D); la qualité de vie s'améliore dans les deux groupes, celui de l'ivermectine et celui du métronidazole, en 16 semaines de traitement (variation absolue moyenne de l'indice DLQI en 16 semaines de $6,9$ pour l'ivermectine et de $6,2$ pour le métronidazole), mais l'étude ne procède pas à l'analyse statistique de ces variations. Selon la documentation consultée, l'écart minimal d'importance clinique pour l'indice DLQI (dans diverses affections cutanées, pas seulement la rosacée) est d'environ 3 points. La différence d'amélioration de l'indice de $\leq 1,3$ point entre l'ivermectine et l'excipient ne dépasse pas l'écart minimal d'importance clinique à l'évidence, d'où l'incertitude quant à la pertinence clinique de la différence statistiquement significative. De même, la légère différence entre l'ivermectine et le métronidazole sur le plan de l'indice DLQI (< 1 point) dans l'étude 40173 n'est pas cliniquement significative.

Durant la phase de prolongation de 36 semaines de l'étude 40173, le taux de rechute dans les groupes de l'ivermectine et du métronidazole est respectivement de 62,7 % et de 68,4 %. Des analyses des principaux résultats d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité, soit le nombre de lésions inflammatoires et le taux de réussite, sont effectuées dans des sous-groupes formés selon l'intensité de la maladie (légère et grave) dans les trois études examinées ici. Toutefois, il n'y a pas de différence nette d'efficacité en fonction de la gravité de la maladie.

L'effet de grande ampleur exercé par l'excipient (amélioration d'environ 40 %) représente une limite pour les études 18170 et 18171. Selon les dires du fabricant, l'excipient est une crème neutre hydrophile constituée essentiellement de la crème hydratante Cetaphil. L'excipient se révèle donc bénéfique dans le traitement de la rosacée (on parle ici de l'effet de l'excipient). L'amélioration notée chez les patients traités par l'excipient tient probablement à des facteurs comportementaux, car, de l'avis du clinicien expert consulté dans le cadre de l'examen du médicament, de nombreux facteurs externes du ressort du patient peuvent influencer sur la gravité et l'évolution de la rosacée (exposition au soleil, application topique, consommation d'alcool, chaleur et facteurs émotionnels). L'amélioration relativement importante dont jouissent les patients traités par l'excipient laisse entrevoir que d'autres facteurs entrent en jeu en tant que facteurs de confusion dans la détermination de l'ampleur de l'effet thérapeutique de l'ivermectine, ce qui complique la tâche de départager la part de l'amélioration due précisément à l'ivermectine. Cela soulève la question connexe de la réponse différente à l'ivermectine dans les études comparatives avec l'excipient et dans l'étude comparative avec traitement de référence, qui accroît davantage l'incertitude quant à la véritable ampleur de l'effet du traitement par

l'ivermectine. Ainsi, la réponse à l'ivermectine dans l'étude 40173 est de plus grande ampleur que la réponse observée et dans l'étude 18170 et dans l'étude 18171, tandis que la réponse au métronidazole observée dans l'étude 40173 est du même ordre que celle à l'ivermectine dans les études 18170 et 18171. La réponse à l'ivermectine plus grande chez les patients traités par ce médicament dans l'étude 40173 ne découle pas d'une exposition différente au médicament (la dose d'ivermectine administrée aux patients est la même dans les trois études) ou d'une population à l'étude différente (les critères d'inclusion et d'exclusion, et de ce fait, les caractéristiques des participants sont les mêmes), mais pourrait être imputable à une variabilité géographique du comportement — c'est-à-dire des variations comportementales qui influent différemment sur la réponse au traitement en Europe (étude 40173) et en Amérique du Nord (études 18170 et 18171).

Les preuves sont également limitées par l'incertitude qui règne quant à l'importance clinique de la différence entre l'ivermectine (études 18170 et 18171) et le métronidazole (étude 40173) sur le plan des principaux résultats d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité, même si elle est statistiquement significative. Les propriétés psychométriques (validité et fiabilité, par exemple) des instruments de mesure utilisés dans les études n'ont pas été décrites, sauf pour un. Qui plus est, l'on ne sait quelle marge de différence constituerait l'écart minimal d'importance clinique en ce qui a trait aux résultats d'intérêt dans les études.

L'étude 40173 est la seule à comparer directement l'ivermectine à un traitement de référence, à savoir le métronidazole. Pour évaluer l'efficacité relative de l'ivermectine et de [REDACTED], le fabricant a effectué une comparaison indirecte (voir l'annexe 6) [REDACTED]

Selon les observations des patients transmises à l'ACMTS dans le cadre de l'examen du médicament (voir l'annexe 1), la maîtrise symptomatique de la rougeur et des boutons est un aspect important pour les patients. L'ivermectine y parvient d'après les résultats des études examinées ici. Cependant, outre l'amélioration statistiquement plus grande apportée par l'ivermectine comparativement au métronidazole dans l'étude 40173 (dont la pertinence clinique est inconnue), aucune preuve convaincante ne vient indiquer que l'ivermectine est plus efficace que d'autres options dans le traitement topique de la rosacée. Par conséquent, il appert que l'ivermectine comble les besoins des patients au même titre que les autres options offertes dans le traitement topique. Néanmoins, le clinicien expert consulté par le PCEM estime que l'ivermectine pourrait être une bonne solution de rechange au métronidazole ou à l'acide azélaïque en cas d'échec de ceux-ci ou comme choix parmi d'autres. Notons toutefois la grande incertitude au sujet de l'efficacité de l'ivermectine en cas d'échec du métronidazole.

Effets néfastes

Dans les études comparatives avec l'excipient, les incidents indésirables graves (IIG) sont peu fréquents en 12 semaines de traitement (0,7 % pour l'ivermectine et 0,4 % pour l'excipient dans l'étude 18170, et 1,5 % pour l'ivermectine et 1,7 % pour l'excipient dans l'étude 18171). Il en va de même durant les

16 semaines de traitement de l'étude comparative avec traitement de référence (étude 40173; 1,7 % pour l'ivermectine et 1,0 % pour le métronidazole). Aucun des IIG n'est attribuable au traitement.

La fréquence globale des incidents indésirables survenant pendant le traitement est semblable dans les groupes d'intervention. Dans l'étude 18170, la fréquence des incidents indésirables dans les groupes de l'ivermectine et de l'excipient est respectivement de 40,5 % et de 39,4 %. Dans l'étude 18171, elle est de 36,5 % dans chacun des groupes d'intervention. Dans l'étude 40173, la fréquence des incidents indésirables est de 32,4 % dans le groupe de l'ivermectine et de 33,1 % dans le groupe du métronidazole. La rhinopharyngite, la céphalée et la douleur cuisante sont les incidents indésirables les plus courants.

Les abandons pour cause d'effets indésirables (ACEI) sont rares dans les trois études (< 3 %) et, en général, du même ordre dans les groupes d'intervention. Les motifs d'abandon les plus fréquents sont des troubles cutanés ou du tissu sous-cutané. Aucun cas de trouble gastro-intestinal relié au traitement ou de photosensibilité liée au médicament à l'étude n'a été rapporté. L'irritation, la douleur cuisante, la dermatite allergique, la douleur ou le prurit sont les problèmes cutanés mentionnés au traitement par le médicament à l'étude, quoique leur fréquence soit faible dans les deux groupes d'intervention (< 3 %). Seul un patient (0,2 %) du groupe de l'ivermectine de l'étude 40173 a connu deux épisodes d'hypersensibilité modérée au médicament. Aucun décès ne survient dans les trois études.

Les études 18170 et 18171, où les patients initialement répartis au hasard dans le groupe de l'excipient passent à l'acide azélaïque à 15 % en application deux fois par jour tandis que les patients traités par l'ivermectine durant la première phase poursuivent ce traitement par la suite, sont des sources d'information sur l'innocuité à long terme (jusqu'à 52 semaines de traitement continu). Ces données sur l'innocuité à long terme ne soulèvent pas d'autres aspects préoccupants à ce sujet (voir l'annexe 4).

Conclusion

Les résultats de deux ECR comparatifs avec excipient (études 18170 et 18171) indiquent que l'ivermectine (crème à 1 % appliquée une fois par jour) utilisée pendant 12 semaines dans le traitement de la rosacée papulopustuleuse modérée ou grave chez l'adulte amène une réduction statistiquement significative du nombre de lésions inflammatoires et s'accompagne d'un taux de réussite statistiquement plus élevé que ce que fait l'excipient. De même, le traitement de 16 semaines par l'ivermectine (étude 40173) se traduit par une réduction en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires statistiquement plus grande que celle due au métronidazole (crème à 0,75 % appliquée deux fois par jour) ainsi qu'un taux de réussite thérapeutique statistiquement plus élevé que celui associé au métronidazole, quoique l'on ne sache pas si la différence entre les deux médicaments sur le plan de la réponse est d'importance clinique.

SOMMAIRE DU PCEM SUR ROSIVER

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	18170		18171		40173	
	IVER 1 % N = 451	EXC N = 232	IVER 1 % N = 459	EXC N = 229	IVER 1 % N = 478	Métronidazole 0,75 % N = 484
Nombre de lésions inflammatoires, AIT						
Nombre moyen initial de lésions inflammatoires (ÉT)	31 (14,3)	30,5 (14,4)	33,3 (13,6)	32,2 (13,9)	32,9 (14,0)	32,1 (12,8)
Nombre moyen de lésions inflammatoires à FT ^a (ÉT)	10,6 (13,1)	18,5 (16,8)	11,0 (11,7)	18,8 (17,5)	5,2 (8,4)	8,5 (13,2)
Variation absolue moyenne du nombre de lésions à FT ^a (ÉT)	-20,5 (16,0)	-12,0 (13,6)	-22,2 (14,9)	-13,4 (14,5)	-27,7 (15,2)	-23,6 (15,5)
Différence avec groupe témoin (IC à 95 %)	-8,13 (-10,12 à -6,13)		-8,22 (-10,18 à -6,25)		PI	
Variation en % de la valeur initiale à FT ^a (ÉT)	-64,9 (39,9)	-41,6 (38,8)	-65,7 (33,2)	-43,4 (38,4)	-83,0 (26,0)	-73,7 (39,7)
Différence en % avec groupe témoin (IC à 95 %)	PI		PI		PI (0,00 à 4,60)	
Valeur P	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Évaluation globale du chercheur (Investigator's Global Assessment), AIT						
Réussite, IGA ≤ 1 à FT ^a N (%)	173 (38,4)	27 (11,6)	184 (40,1)	43 (18,8)	406 (84,9)	365 (75,4)
Différence en % avec groupe témoin	26,8		21,3		14,9 ^b	
Valeur P	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Rechute						
Taux de rechute, n (%)	NA		NA		245 (68,4)	250 (62,7)
Valeur P					0,10 ^b	
Effets néfastes, n (%)						
Décès	0	0	0	0	0	0
Patients subissant ≥ 1 IIG	3 (0,7)	1(0,4)	7 (1,5)	4 (1,7)	8 (1,7)	5 (1,0)
Patients subissant ≥ 1 II	183 (40,5)	91 (39,4)	167 (36,5)	84 (36,5)	155 (32,4)	160 (33,1)
ACEI	7 (1,5)	6 (2,6)	6 (1,3)	4 (1,7)	6 (1,3)	13 (2,7)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; AIT = analyse selon l'intention de traiter; ÉT = écart type; EXC = excipient; FT = la fin du traitement (première phase); IC = intervalle de confiance; IGA = Investigator's Global Assessment; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; IVER = ivermectine; PCEM = Programme commun d'évaluation des médicaments; PI = pas indiqué.

^aLa fin du traitement correspond à la semaine 12 dans les études 18170 et 18171 et à la semaine 16 dans l'étude 40173.

^bCalculé par les examinateurs du PCEM.

Sources : rapports d'étude clinique⁴⁻⁶