

## OZANEX<sup>MC</sup> – Impétigo

### Avis transmis au ministre en juillet 2018

**Marque de commerce :** Ozanex

**Dénomination commune :** Ozénoxacine

**Fabricant :** Cipher

**Forme :** Crème topique

**Teneur :** 1 %

### Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

---

#### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Ozanex<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'impétigo.

## Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ozénoxacine est une quinolone non fluorée dotée d'une activité inhibitrice contre deux enzymes de réplication de l'ADN bactérien, soit l'ADN gyrase A et la topoisomérase IV. Elle exerce une activité bactéricide *in vitro* contre des bactéries à Gram positif comme le *Staphylococcus aureus* (y compris celui résistant à la méthicilline) et le *Streptococcus pyogenes*. Elle est indiquée « dans le traitement topique de l'impétigo chez les patients de 2 mois et plus ». Il s'agit de la première évaluation d'Ozanex<sup>MC</sup> par l'INESSS.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

##### Contexte de la maladie

L'impétigo est une infection hautement contagieuse de la peau qui atteint majoritairement les enfants. Cette maladie peut notamment être de type bulleux ou non bulleux, selon la présence de vésicules ou non. Les principaux pathogènes identifiés en impétigo sont le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pyogenes*. Il existe présentement différentes options déjà inscrites aux listes des médicaments pour le traitement topique de l'impétigo, soit l'acide fusidique et la mupirocine. En cas d'inefficacité ou d'intolérance de ces deux thérapies, des antibiotiques oraux sont utilisés. Des mesures non pharmacologiques peuvent accompagner l'antibiothérapie, telles que des compresses humides afin de nettoyer les plaies et de réduire l'inflammation. Dans le contexte d'une maladie infectieuse, il importe de s'attarder à l'environnement microbiologique dans lequel elle évolue. Actuellement, le risque de résistance à l'acide fusidique et la mupirocine est faible en impétigo au Québec. Il est alors primordial de s'assurer de ne pas favoriser l'émergence de résistances lors de l'introduction de nouveaux antibiotiques dans l'arsenal thérapeutique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de Gropper (2014) ainsi que celle de Rosen (manuscrit non publié) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte non publiée a aussi été appréciée.

L'étude de Gropper est un essai de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et multicentrique. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la crème d'ozénoxacine 1 % à celles d'un placebo, tous deux appliqués deux fois par jour pendant cinq jours. Un autre traitement actif, l'onguent de rétapamuline 1 %, a été utilisé comme comparateur au placebo à des fins de validité interne seulement. Cette étude a été réalisée chez 465 patients souffrant d'impétigo bulleux ou non bulleux. Ceux-ci devaient être âgés de 2 ans ou plus et présenter un score *skin infection rating scale* (SIRS) de 8 ou plus, s'échelonnant de 0 à 36, où 0 signifie l'absence de signes et symptômes d'impétigo. La surface totale affectée devait être d'un maximum de 100 cm<sup>2</sup> chez les patients âgés de 12 ans ou plus et de 2 % et moins chez les sujets de moins de 12 ans. L'usage de traitements concomitants n'était pas permis au départ, mais ils pouvaient être ajoutés en cours d'étude, à la discrétion des investigateurs. Le paramètre d'évaluation principal est la réponse clinique, définie comme un succès ou un échec, 6 à 7 jours suivant le début du traitement. Les principaux résultats obtenus chez la population en intention de traitement, pour la comparaison entre l'ozénoxacine et le placebo, sont présentés au tableau suivant.

### Principaux résultats d'efficacité de la crème d'ozénoxacine 1 % comparativement au placebo pour le traitement de l'impétigo (Gropper 2014)

Paramètre d'efficacité <sup>a</sup>	Ozénoxacine (n = 155)	Placebo (n = 156)	Valeur p de la différence
<b>ANALYSE PRINCIPALE</b>			
Réponse clinique			
Succès <sup>b</sup>	34,8 %	19,2 %	p = 0,003
Échec	63,2 %	76,9 %	s.o.
Non évaluable	1,9 %	3,8 %	s.o.
Réponse microbiologique <sup>c</sup>			
Succès <sup>d</sup>	79,2 %	56,6 %	p < 0,0001
Échec	10,4 %	36,2 %	s.o.
Non évaluable	10,4 %	7,2 %	s.o.
<b>ANALYSE POST HOC</b>			
Succès clinique selon une définition moins restreinte <sup>e</sup>	85,2 %	73,7 %	p = 0,0276

s.o. : Sans objet

a Paramètre évalué 6 à 7 jours suivant le début du traitement et exprimé en proportion de patients.

b Le succès clinique est défini comme étant un score *skin infection rating scale* (SIRS) de 0 pour l'exsudat, le pus, les croûtes, la chaleur et la douleur, ainsi qu'un score SIRS de 1 ou moins pour l'érythème, l'inflammation, l'œdème et les démangeaisons. Aucun autre traitement antimicrobien ne devait être nécessaire.

c Ce paramètre a été évalué chez la population en intention de traitement qui a eu un pathogène identifié à la répartition aléatoire.

d Le succès microbiologique est défini comme étant l'absence du ou des pathogènes qui avaient été identifiés à la répartition aléatoire. Cela inclut aussi l'absence de tout nouveau microorganisme.

e Ce paramètre a été défini comme étant l'absence totale des lésions traitées, l'amélioration des lésions ou la diminution de la surface atteinte. Aucun autre traitement antimicrobien ne devait être nécessaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les éléments clés relevés durant l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un bon nombre de sujets et la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement. Toutefois, il aurait été intéressant d'avoir un traitement topique utilisé au Québec comme comparateur, soit l'acide fusidique ou la mupirocine.
- Un biais de performance important a été relevé. Bien que les thérapies concomitantes ne fussent pas permises au départ, les patients du groupe placebo ont notamment été traités avec un plus grand nombre de médicaments topiques que ceux du groupe ozénoxacine, soit 16 % contre 9 %. De plus, le placebo contenait de l'acide benzoïque, un ingrédient pouvant réduire l'inflammation et l'irritation. Il est à noter que la formulation de l'ozénoxacine contenait aussi cet acide.
- La réponse clinique est un paramètre d'évaluation jugé adéquat pour l'évaluation de l'efficacité d'un antibiotique topique. Une analyse *post hoc* du succès clinique a été effectuée selon une définition moins restreinte qui inclut l'amélioration de la maladie. Cette définition corrèle mieux avec celle utilisée dans les autres études en impétigo. Elle correspond aussi davantage à la pratique, car le traitement se poursuit habituellement jusqu'à une amélioration clinique adéquate.

La différence de 15,6 % entre le taux de succès clinique de l'ozénoxacine et celui du placebo est statistiquement significative, en faveur de la quinolone. L'analyse *post hoc* du succès clinique, selon une définition moins restreinte, révèle un taux avec l'ozénoxacine semblable à ce qui a été observé dans des études en impétigo évaluant d'autres traitements topiques. Le taux de succès clinique avec le placebo est toutefois élevé. Cela pourrait s'expliquer par la présence d'acide benzoïque dans le véhicule et par le fait que ce groupe a reçu plus de traitements topiques concomitants. Il est à noter que la rétapamuline a obtenu un taux de succès clinique comparable à celui de l'ozénoxacine, soit de 37,7 % pour l'analyse principale et de 83,1 % pour l'analyse *post hoc*. Le taux de succès microbiologique 3 à 4 jours suivant le début du traitement est de 70,8 % dans le groupe ozénoxacine, contre 38,2 % dans le groupe placebo. La différence entre ces taux est statistiquement significative. L'ozénoxacine produit donc une éradication microbiologique plus rapide que le placebo. Ces taux sont toujours statistiquement différents 6 à 7 jours suivant le début du traitement. Dans cette étude, peu de souches bactériennes de *Staphylococcus aureus* et de *Streptococcus pyogenes* étaient résistantes à la ciprofloxacine, la mupirocine, l'acide fusidique, la rétapamuline ou la méthicilline (n = 10). Tous les patients infectés par ces souches ont eu une amélioration de l'impétigo ou un succès clinique à la fin du traitement, et ce, dans les deux groupes.

En ce qui a trait à l'innocuité d'ozénoxacine et du placebo, au moins un effet indésirable a été observé chez 7,5 % des patients, avec un taux d'incidence semblable dans les deux groupes. La rhinopharyngite est le seul effet indésirable signalé par plus de deux patients, soit quatre cas dans le groupe ozénoxacine seulement. Cet effet n'est toutefois pas lié à ce médicament. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté et aucun patient n'a cessé le traitement pour des raisons d'innocuité. Il est à noter qu'aucun effet indésirable au site d'administration n'a été rapporté dans les groupes ozénoxacine et placebo. L'ozénoxacine est donc bien tolérée.

L'étude de Rosen est un essai de phase III qui avait pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la crème d'ozénoxacine 1 % à celles d'un placebo pour le traitement de l'impétigo chez des sujets âgés de 2 mois ou plus. Les résultats d'efficacité de cette étude appuient ceux obtenus dans l'étude de Gropper. Le profil d'innocuité de l'ozénoxacine demeure favorable. Cette étude appuie donc l'utilisation de l'ozénoxacine pour le traitement de l'impétigo chez les patients âgés de 2 mois ou plus.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

### Comparaison indirecte

Puisqu'aucune donnée comparative provenant d'une étude contrôlée à répartition aléatoire n'est disponible entre l'ozénoxacine et les traitements standards utilisés au Québec pour l'impétigo, soit l'acide fusidique et la mupirocine, une comparaison indirecte a été réalisée par le fabricant. Dans un premier temps, une mise en parallèle des résultats des études de Gropper et d'Oranje (2007) a été effectuée pour comparer l'efficacité de l'ozénoxacine et de l'acide fusidique. Le comparateur commun était la rétapamuline et le paramètre d'évaluation principal était la réponse clinique. Bien que leur devis soit différent, l'hétérogénéité globale de ces essais a été jugée faible. Cette comparaison a permis d'établir que l'ozénoxacine a une efficacité semblable à celle de l'acide fusidique. Dans un deuxième temps, l'acide fusidique a été comparé à la mupirocine au moyen d'une revue systématique de la base de données Cochrane (Koning 2012) et du rapport d'examen rapide sur les traitements contre l'impétigo de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (Edge 2017). Les résultats de ces évaluations montrent une efficacité semblable de ces deux traitements. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'ensemble des données de cette comparaison indirecte semble indiquer que l'efficacité de l'ozénoxacine est somme toute similaire à celles de l'acide fusidique et de la mupirocine. La comparaison du profil d'innocuité de l'ozénoxacine par rapport à celui de l'acide fusidique et la mupirocine n'a pas fait l'objet de l'analyse soumise. Cependant, selon les experts, ces trois traitements topiques ont une toxicité négligeable.

### **Besoin de santé**

L'acide fusidique et la mupirocine sont des traitements topiques efficaces et bien tolérés pour le traitement de l'impétigo au Québec. À l'échelle mondiale, le taux de résistance du *Staphylococcus aureus* et du *Streptococcus pyogenes* à l'acide fusidique et à la mupirocine est en augmentation (Koning). Toutefois, le risque de résistance à ces deux agents n'est pas une préoccupation pour les cliniciens au Québec. L'ozénoxacine a une efficacité et une innocuité semblables à celles de l'acide fusidique et de la mupirocine. La posologie de cette quinolone, soit deux fois par jour durant cinq jours, semble avantageuse. Cependant l'INESSS est d'avis qu'il s'agit d'un avantage théorique puisqu'en pratique, l'acide fusidique et la mupirocine sont administrés deux à trois fois par jour, jusqu'à l'amélioration ou la guérison de l'impétigo, soit habituellement pour une durée de traitement de cinq jours.

Compte tenu des similarités de l'ozénoxacine par rapport à l'acide fusidique et la mupirocine ainsi que du fait qu'il y a un faible risque de résistance à ces deux agents, l'ozénoxacine serait, tout au plus, une option de traitement supplémentaire pour l'impétigo. Cependant, il existe une inquiétude associée à la résistance aux quinolones, qui est inscrite dans les priorités de l'Organisation mondiale de la santé (2017). Bien que la résistance à l'ozénoxacine soit faible, elle peut apparaître plus fréquemment que celle à la ciprofloxacine chez les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (Lopez 2015). L'INESSS est donc préoccupé par l'ajout d'une quinolone topique pour le traitement de l'impétigo, en raison d'une possibilité de pression de sélection des bactéries résistantes et ainsi de l'apparition d'une problématique de résistance croisée avec les autres quinolones. Par conséquent, la place de l'ozénoxacine dans l'arsenal thérapeutique est remise en question.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

### Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'ozénoxacine ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des patients atteints d'impétigo.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### Motifs de la position unanime

- Bien que l'ozénoxacine semble avoir une efficacité et une innocuité similaires à celles de l'acide fusidique et de la mupirocine, son ajout à l'arsenal thérapeutique pour le traitement de l'impétigo est une préoccupation, en raison de la possibilité de résistance croisée avec les autres quinolones.
- Le risque actuel de résistance à l'acide fusidique et à la mupirocine n'est pas une inquiétude au Québec. Le besoin de santé en impétigo est donc comblé par ces deux agents topiques.
- Le risque de résistance croisée surpasse les bénéfices pour le traitement d'une maladie où le besoin de nouveaux antibiotiques topiques est faible.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Edge R, Argáez C.** CADTH Rapid Response: Summary with critical appraisal, Topical antibiotics for impetigo: a review of the clinical effectiveness and guidelines. [En ligne. Page consultée le 28 mars 2018]: <https://www.cadth.ca/topical-antibiotics-impetigo-review-clinical-effectiveness-and-guidelines>
- **Gropper S, Albareda N, Chelius K, et coll.** Ozenoxacin 1% cream in the treatment of impetigo: a multicenter, randomized, placebo- and retapamulin-controlled clinical trial. *Future Microbiol* 2014;9(9):1013-23.
- **Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, et coll.** Interventions for impetigo. *Cochrane database syst rev* 2012. [En ligne. Page consultée le 28 mars 2018]: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003261.pub3/epdf>
- **López Y, Tato M, Espinal P, et coll.** In vitro selection of mutants resistant to ozenoxacin compared with levofloxacin and ciprofloxacin in Gram-positive cocci. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(1):57-61.
- **Oranje AP, Chosidow O, Sacchidanand S, et coll.** Topical retapamulin ointment, 1%, versus sodium fusidate ointment, 2%, for impetigo: a randomized, observer-blinded, noninferiority study. *Dermatology* 2007;215(4):331-40.
- **Organisation mondiale de la santé.** Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. [En ligne. Page consultée le 29 mai 2018]: [http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1).

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).