

JUBLIA^{MC} – Onychomycose

Avis transmis à la ministre en février 2019

Marque de commerce : Jublia

Dénomination commune : Éfinaconazole

Fabricant : Valeant

Forme : Solution topique

Teneur : 10 %

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Jublia^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'onychomycose légère à modérée des orteils, car sa valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'éfinaconazole est un antifongique triazolé pour application topique. Il inhibe une enzyme impliquée dans la synthèse de l'ergostérol, un composant de la paroi des cellules fongiques. Il est indiqué « pour le traitement de l'onychomycose légère à modérée (*tinea unguium*) des orteils sans atteinte de la lunule, due à *Trichophyton rubrum* et *Trichophyton mentagrophytes*, chez des patients adultes immunocompétents ». Actuellement, aucun traitement topique n'est inscrit sur les listes des médicaments pour la prise en charge de l'onychomycose; toutefois, des antifongiques oraux (Lamisil^{MC} et versions génériques, Sporanox^{MC} et version générique) le sont sans restriction. Il s'agit de la première évaluation de Jublia^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études P3-01 et P3-02 (Elewski 2013) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de l'éfinaconazole. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau (Gupta 2015).

Les études P3-01 et P3-02 sont deux essais de phase III au devis identique, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu. Elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une solution topique d'éfinaconazole par rapport à celles de son véhicule, chez des patients atteints d'une onychomycose sous-unguéale disto-latérale légère à modérée. Les patients devaient notamment avoir une atteinte de 20 à 50 % de l'ongle d'orteil cible, sans dermatophytomes, ni atteinte de la lunule. De plus, l'onychomycose devait affecter au moins un gros orteil, dont le plus atteint est identifié comme l'ongle

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).

cible et le diagnostic devait être confirmé par un test de préparation d'hydroxyde de potassium (KOH) et une culture de dermatophytes positifs. Les sujets immunosupprimés ou ayant des antécédents d'immunosuppression, ainsi que ceux ayant un diabète non contrôlé ou une co-infection des orteils, notamment, étaient exclus. Les patients ont été répartis selon un ratio 3:1 pour appliquer l'éfinaconazole ou le véhicule, une fois par jour, sur tous les ongles affectés, pendant 48 semaines. Une visite de suivi était planifiée quatre semaines après l'arrêt du traitement. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant une guérison complète à la semaine 52, c'est-à-dire aucune atteinte clinique de l'ongle cible et une guérison mycologique. Cette dernière est définie par une culture fongique négative et un test de KOH négatif pour l'échantillon de l'ongle d'orteil cible. Les principaux résultats d'efficacité, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité des études P3-01 et P3-02 (Elewski 2013)

Paramètre d'évaluation à la semaine 52 ^a	P3-01			P3-02		
	Éfinaconazole (n = 656)	Véhicule (n = 214)	Valeur p	Éfinaconazole (n = 580)	Véhicule (n = 201)	Valeur p
Guérison complète ^b	17,8 %	3,3 %	< 0,001	15,2 %	5,5 %	< 0,001
Guérison mycologique ^b	55,2 %	16,8 %	< 0,001	53,4 %	16,9 %	< 0,001
Succès thérapeutique ^c	35,7 %	11,7 %	< 0,001	31,0 %	11,9 %	< 0,001

a Proportion de répondants exprimée en pourcentage.

b La guérison complète est définie par l'absence d'atteinte clinique de l'ongle d'orteil cible en plus d'une guérison mycologique. La guérison mycologique est définie par une culture fongique négative et un test de préparation d'hydroxyde de potassium négatif de l'échantillon de l'ongle d'orteil cible.

c Défini par une atteinte de l'ongle d'orteil cible inférieure à 10 %.

Les éléments clés relevés durant l'analyse des études P3-01 et P3-02 sont les suivants :

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique. Elles incluent un nombre important de sujets, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et comparables entre les groupes. Les sujets les plus susceptibles de développer une onychomycose des ongles d'orteils et de subir les complications associées ont cependant été exclus, ce qui compromet la validité externe des études. Il s'agit notamment des personnes atteintes de diabète non contrôlé ou de psoriasis, celles de plus de 70 ans ainsi que de celles ayant des dermatophytomes.
- Les patients à l'étude ont une atteinte moyenne des ongles d'environ 37 %, ce qui correspond à une gravité jugée plutôt faible. Les patients avec une atteinte de l'ongle cible supérieure à 50 % ont été exclus. Cela est considéré comme restrictif puisque, selon certaines définitions, une atteinte modérée inclut une atteinte pouvant aller jusqu'à 74 % (Gupta 2000a, Gupta 2000b). Globalement, l'INESSS est d'avis que les critères d'inclusion de l'étude restreignent la population aux patients aux pronostics les plus favorables d'onychomycose légère à modérée.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé pertinent puisqu'il combine l'évaluation par un clinicien et l'atteinte d'une guérison mycologique. En effet, la guérison mycologique seule n'aurait pas été suffisante, puisqu'elle repose exclusivement sur les résultats de deux tests de laboratoire dont la sensibilité, même groupée, demeure faible, ce qui implique un grand nombre de faux négatifs et tend à surestimer l'efficacité réelle des traitements.

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).

- Le choix du véhicule comme comparateur est déploré. En effet, cette étude ne nous renseigne pas sur l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'éfinaconazole par rapport à la terbinafine systémique, qui est le traitement de première intention reconnu pour cette condition.

Les résultats des deux études démontrent que la proportion de patients obtenant une guérison complète est plus élevée dans les groupes recevant l'éfinaconazole que dans le groupe de ceux recevant le véhicule. L'éfinaconazole possède aussi une efficacité supérieure au véhicule pour ce qui est de la guérison mycologique et du succès thérapeutique. Bien que statistiquement significatif, le gain d'efficacité pour le paramètre principal est cliniquement modeste, surtout considérant les critères de l'étude qui restreignent la population aux patients avec les pronostics les plus favorables. Par ailleurs, l'observance au traitement rapportée dans les études est élevée. Puisqu'il est attendu que celle-ci soit significativement plus faible en pratique, en raison de la longue durée de traitement requise avant la guérison, cela pourrait négativement affecter l'efficacité du produit en condition réelle.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables rapportés sont peu fréquents et généralement de sévérité légère à modérée. Bien que faibles, les taux d'abandon en raison d'un effet indésirable sont légèrement plus élevés dans les groupes traités à l'éfinaconazole, soit de 3,2 % contre 0,5 % et de 1,9 % contre 0 % dans les études P3-01 et P3-02, respectivement. Les réactions au site d'application, telles que les dermatites ou les vésicules, sont les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment observés avec l'éfinaconazole comparativement au véhicule. Globalement, l'éfinaconazole est bien toléré et possède un profil d'innocuité jugé sécuritaire.

Méta-analyse en réseau

La méta-analyse en réseau de Gupta (2015) a pour but de comparer l'efficacité relative des traitements de l'onychomycose. Elle inclut les résultats d'études cliniques d'une durée d'au moins 48 semaines, dans lesquelles un agent systémique ou topique est utilisé en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'onychomycose des orteils. Le paramètre d'évaluation principal d'efficacité est le taux de guérison mycologique.

L'appréciation de l'INESSS concernant cette méta-analyse en réseau est la suivante :

- La description de la revue de littérature est présentée. Malgré cela, l'INESSS a répertorié quelques études absentes de la méta-analyse, dont l'inclusion semble pertinente.
- Plusieurs traitements retenus ne sont pas commercialisés au Canada ni inscrits sur les listes des médicaments.
- L'atteinte moyenne des ongles est très hétérogène entre les études. Celles utilisant les traitements oraux incluent des patients avec une atteinte sévère, ce qui n'est pas le cas des études employant les traitements topiques. Cette disparité induit un biais en faveur de l'efficacité des médicaments topiques.
- Les experts sont d'avis que le paramètre de guérison mycologique est moins pertinent que la guérison complète.

En raison des limites de la méta-analyse, l'INESSS estime que les résultats présentent trop d'incertitudes pour être retenus afin de statuer sur l'efficacité comparative de l'éfinaconazole par rapport aux autres traitements de l'onychomycose.

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).

Perspective du clinicien

L'INESSS n'a reçu aucune lettre de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens qu'il a consultés.

Selon eux, l'éfinaconazole pourrait représenter un atout dans l'arsenal thérapeutique destiné à traiter l'onychomycose légère à modérée, notamment chez les patients qui préfèrent éviter un traitement systémique par crainte d'effets indésirables ou pour une atteinte si légère que le clinicien, de concert avec le patient, détermine qu'il est préférable d'éviter une thérapie systémique. Aucun débridement n'est nécessaire durant le traitement. Le profil d'innocuité favorable de ce médicament est particulièrement intéressant pour certaines populations, par exemple, les patients plus âgés qui sont déjà polymédicamentés afin de minimiser le risque de complications associées au traitement systémique, telles que les interactions médicamenteuses et le risque d'hépatotoxicité. En revanche, ces cliniciens jugent longue la durée de traitement de 48 semaines et craignent que certains patients abandonnent prématurément leur traitement ou aient de la difficulté à appliquer le produit. Ces facteurs pourraient influencer l'observance thérapeutique et donc avoir un effet défavorable sur l'efficacité du produit, qui est déjà considérée comme décevante. Par ailleurs, les experts consultés sont d'avis que l'expérience clinique acquise pour le traitement de l'onychomycose soutient une efficacité supérieure non équivoque de la terbinafine systémique comparativement à l'éfinaconazole. Ils statuent que les traitements antifongiques oraux représentent un choix de première intention dans plusieurs situations, notamment pour les patients qui priorisent l'efficacité du traitement, les patients dont au moins quatre ongles d'orteils sont affectés et les patients avec un *tinea pedis* concomitant.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation de la solution topique d'éfinaconazole, l'INESSS a reçu une lettre de la *Canadian Skin Patient Alliance* qui rapporte les résultats d'un sondage réalisé à l'échelle du pays et auquel neuf personnes ont répondu.

Dans l'ensemble, les patients atteints d'onychomycose mentionnent une altération de l'apparence des ongles qui s'épaississent, se décolorent et se cassent. Cette altération se traduit souvent par un sentiment de gêne qui altère l'estime de soi et les rend mal à l'aise de porter des sandales ou de montrer leurs pieds. Une patiente évoque aussi un inconfort avec le port de chaussure et certains patients sont inquiets quant à la possibilité de transmettre l'infection à leur entourage. Les patients mentionnent avoir fait l'essai de plusieurs produits pour traiter leur problème d'ongles anormaux, produits parmi lesquels plusieurs étaient naturels. Huit des neuf répondants ont utilisé l'éfinaconazole et semblaient relativement satisfaits du traitement. En revanche, ils ont trouvé longue sa durée de traitement de 48 semaines et un patient rapporte avoir eu une réaction cutanée au site d'application. L'accès à un traitement permettant de retrouver des ongles sains plus rapidement, et ce, de façon permanente, est souhaité.

Besoin de santé

Pour les patients atteints d'onychomycose légère à modérée, un traitement est prescrit surtout chez ceux qui sont préoccupés par l'apparence de leurs ongles, qui ont un inconfort, voire une douleur associée, qui ont du mal à les tailler et chez qui une augmentation du risque de surinfection est possible.

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 antifongiques oraux sont actuellement utilisés comme traitement de première intention de l'onychomycose légère à modérée des orteils. Il n'y a présentement aucun antifongique topique inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition.

Les traitements topiques ne sont pas aussi efficaces que les antifongiques systémiques, en raison de leur faible pénétration dans l'ongle. Les traitements oraux ne conviennent cependant pas à tous les patients, car ils sont associés à une possibilité d'interactions médicamenteuses et à des effets indésirables potentiels, tels qu'un risque d'hépatotoxicité. Bien que ces complications soient très rares, il y a la place pour une autre option, notamment pour certaines populations particulières qui présentent une contre-indication au traitement antifongique systémique ou chez qui il y a un risque d'interactions médicamenteuses, de même que chez les patients qui préfèrent éviter un traitement systémique par crainte d'effets indésirables. L'éfinaconazole pourrait représenter une option thérapeutique additionnelle pour le traitement de l'onychomycose légère à modérée des orteils. Toutefois, la preuve soumise ne permet pas d'apprécier son efficacité et son innocuité par rapport à celles de ses comparateurs dans ces populations ainsi que dans celles qui sont les plus susceptibles de développer une onychomycose. Par conséquent, il est difficile d'affirmer que l'éfinaconazole comblerait un besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'éfinaconazole pour le traitement de l'onychomycose légère à modérée des orteils n'est pas reconnue.

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

Motifs de la position unanime

- L'ampleur du gain pour la guérison complète qu'induit l'éfinaconazole est considéré comme cliniquement modeste par rapport à son véhicule, et ce, malgré des conditions d'observance optimales.
- La validité externe des études principales est compromise par l'exclusion des patients les plus susceptibles de développer une onychomycose et les plus vulnérables quant aux complications.
- Les données comparatives soumises ne permettent pas de distinguer l'efficacité de l'éfinaconazole de celle des autres traitements de l'onychomycose. Les avis d'experts soutiennent toutefois que son efficacité est moindre que celle de la terbinafine orale.
- L'éfinaconazole est bien toléré et son profil d'innocuité est jugé sécuritaire.
- Bien que l'éfinaconazole puisse représenter une alternative aux antifongiques systémiques pour certaines populations particulières, celles-ci n'ont pas été incluses dans les études évaluées.
- Les données actuelles ne démontrent pas que l'éfinaconazole comblerait un besoin de santé.

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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Elewski BE, Rich P, Pollak R, et coll.** Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(4):600-8.
- **Gupta AK, Daigle D et Foley KA.** Network meta-analysis of onychomycosis treatments. *Skin Appendage Disord* 2015;1(2):74-81.
- **Gupta AK, Fleckmanet P et Baran R.** Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2000a;43(4, Supplement):S70-80
- **Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, et coll.** Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: A multicenter Canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000b;43(2, Part 1):244-8.

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).