

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec

ÉFINACONAZOLE (JUBLIA — SANTÉ BAUSCH CANADA)

Indication : le traitement topique de l'onychomycose (tinea unguium) des orteils d'intensité légère à modérée sans atteinte de la lunule, causée par *Trichophyton rubrum* et *Trichophyton mentagrophytes*, chez l'adulte immunocompétent.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser l'éfinaconazole dans le traitement topique de l'onychomycose (tinea unguium) des orteils d'intensité légère à modérée.

Motifs de la recommandation

1. Plusieurs médicaments sont remboursés dans le traitement de l'onychomycose au Canada par les régimes d'assurance médicaments adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), dont la terbinafine et l'itraconazole, et rien de probant n'indique que l'éfinaconazole topique répond à un besoin non comblé dans le traitement de cette affection.
2. Il n'y a pas d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) comparant directement l'éfinaconazole à d'autres traitements de l'onychomycose au Canada, et les résultats d'une comparaison de traitements indirecte (CTI), en dépit de leurs limites, donnent à penser que l'éfinaconazole topique est moins efficace que la terbinafine orale à la dose de 250 mg par jour et que l'itraconazole oral à la dose de 200 mg par jour pour ce qui est de la guérison mycologique de l'onychomycose.

Points de discussion

- S'il y a lieu de procéder au traitement médical de l'affection (par exemple, si le patient est diabétique ou immunovulnérable), le traitement de prédilection passe par les médicaments à action générale. De plus, Santé Canada précise que le médicament est d'usage autorisé dans cette indication chez l'adulte immunocompétent, et il y a peu de données probantes au sujet du bénéfice de l'éfinaconazole chez le patient diabétique, car les essais cliniques pertinents comptent très peu de ces patients (environ 6 %).
- Si l'onychomycose légère ou modérée n'est pas traitée, le risque de complications est faible; ce risque de complications (infections cutanées secondaires et leurs séquelles) est présent en cas d'onychomycose grave, ce qui n'est pas une indication autorisée de l'éfinaconazole. Il se peut que les personnes atteintes d'onychomycose légère ou modérée ou les personnes pour qui le traitement médical n'est pas nécessaire souhaitent tout de même traiter l'affection pour améliorer l'apparence de leurs ongles et leur bien-être connexe. Cependant, les études retenues n'offrent pas de données probantes indiquant que l'éfinaconazole produit une amélioration de la qualité de vie liée à la santé et l'on souligne que le long traitement par l'éfinaconazole ne correspond pas au souhait d'une guérison plus rapide que ce que procurent les traitements actuels exprimé par le groupe de défense des patients. La durée de traitement prévue (48 semaines d'après les essais cliniques pivots) peut mettre à rude épreuve l'observance thérapeutique; si le patient écourtait le traitement, il pourrait subir un échec thérapeutique, avoir à consulter à nouveau le médecin qui prescrirait alors un autre traitement.
- Selon un dermatologue expérimenté dans le traitement de l'onychomycose, des mesures de précaution peuvent être adoptées, notamment en ce qui a trait aux interactions médicamenteuses potentielles et à la maladie hépatique, pour instaurer un traitement par un antifongique à action générale s'il y a lieu. Certains patients préféreront peut-être le traitement topique, mais il faut savoir que les résultats de la CTI soumise par le fabricant indiquent que l'éfinaconazole topique est moins efficace que la terbinafine ou l'itraconazole par la voie orale.

Contexte

L'éfinaconazole (Jublia) est un antifongique triazolé qui inhibe la lanostérol 14 α -déméthylase qui participe à la biosynthèse de l'ergostérol. Santé Canada a autorisé son usage dans le traitement topique de l'onychomycose (tinea unguium) des orteils légère ou modérée sans atteinte de la lunule, causée par *Trichophyton rubrum* et *Trichophyton mentagrophytes*, chez l'adulte immunocompétent. La posologie recommandée est d'une goutte appliquée sur l'ongle touché et d'une deuxième goutte appliquée sur le ou les gros orteils touchés. Le médicament est offert en solution topique à 10 % p/p.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique de deux ECR sur l'éfinaconazole, à double insu et comparatifs avec l'excipient, une CTI soumise par le fabricant et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte les commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de l'onychomycose des orteils et les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et des aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des patients, l'Alliance canadienne des patients en dermatologie en collaboration avec Wounds Canada, a transmis des commentaires au sujet du présent examen. L'information sur le point de vue des patients provient d'un sondage en ligne. Voici le résumé des principales observations du groupe de défense des patients :

- Les patients mentionnent l'altération de la couleur et d'aspects physiques des ongles, la douleur et la pression au port de chaussures. Leur qualité de vie peut en souffrir; des patients se sentent gênés et cessent des activités en raison de l'apparence de leurs ongles.
- Pour les patients, les effets secondaires courants des traitements oraux sont les céphalées, les éruptions cutanées et les troubles digestifs, et ils pensent que les traitements oraux sont « toxiques pour le foie ». Les traitements topiques causeraient de la rougeur autour de l'ongle, tandis que les traitements physiques ou chirurgicaux sont coûteux. En général, les patients estiment que les thérapies topiques, les produits naturels et le traitement au laser sont inefficaces. Ils souhaitent une guérison permanente et des résultats rapides afin que leurs ongles retrouvent leur apparence saine, normale.
- La majorité des patients qui ont été traités par l'éfinaconazole affirment que, seul ou combiné avec le traitement au laser, il a une certaine efficacité. La plupart ne rapportent aucun évènement indésirable, sauf un qui mentionne de la rougeur autour de l'ongle. Dans l'ensemble, ils trouvent que l'éfinaconazole est facile à utiliser ou tout aussi facile à utiliser que d'autres traitements.

Essais cliniques

La revue systématique couvre deux ECR identiques, à double insu et comparatifs avec excipient menés auprès d'adultes atteints d'onychomycose sous-unguéale distolatérale touchant au moins un gros orteil (étude P3-01, N = 870, et étude P3-02, N = 785, les deux d'une durée de 52 semaines). Les essais cliniques évaluent l'efficacité et l'innocuité de l'éfinaconazole en solution topique à 10 % à raison d'une ou de deux gouttes sur les ongles touchés une fois par jour sans débridement comparativement à celles de l'excipient pendant 48 semaines. Dans l'ensemble, 12,3 % des patients traités par l'éfinaconazole et 12,6 % des patients traités par l'excipient dans l'étude P3-01 et 14,6 % des patients traités par l'éfinaconazole et 20,8 % des patients traités par l'excipient dans l'étude P3-02 abandonnent le traitement. Aucun essai clinique comparatif avec traitement de référence ne satisfait les critères d'inclusion établis pour les besoins du présent examen.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici : la qualité de vie liée à la santé (QVLS), la guérison (clinique, mycologique et complète) et des paramètres relatifs aux ongles (p. ex., croissance du nouvel ongle non touché).

- La QVLS est évaluée en fonction de la variation de la note au questionnaire sur la qualité de vie adapté à l'onychomycose (OnyCOE-t) qui comprend 33 items dans sept échelles distinctes. Chaque item est transformé en une échelle allant de 1 à 100 où plus la note est haute, meilleur est l'état fonctionnel. La guérison complète s'entend de la disparition clinique de l'atteinte (0 %) de l'ongle d'orteil cible et de la guérison mycologique (résultat négatif à l'examen à l'hydroxyde de potassium [KOH] et à la culture fongique du prélèvement de l'ongle d'orteil cible).
- La réussite thérapeutique ou l'efficacité clinique correspond à une zone de < 10 % ou de ≤ 10 % sur l'ongle d'orteil cible, selon la version du plan d'analyse statistique mis en place.
- La guérison complète ou presque complète désigne une zone de ≤ 5 % sur l'ongle d'orteil cible ainsi que le résultat négatif à l'examen à KOH et à la culture fongique du prélèvement de l'ongle d'orteil cible.

- La guérison mycologique s'entend du résultat négatif à l'examen à KOH et à la culture fongique du prélèvement de l'ongle d'orteil cible.
- La croissance du nouvel ongle non touché désigne la variation de la mesure de l'ongle cible sain (non touché) en millimètres (mm) à l'orteil cible.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les études P3-01 et P3-02 est la guérison complète de l'ongle d'orteil cible en 52 semaines. Aucune donnée n'est offerte sur la douleur, la récurrence et les complications secondaires, paramètres importants précisés dans le protocole de la revue systématique.

Efficacité

- La QVLS est évaluée en fonction de la variation de la note au questionnaire OnyCOE-t dans la période allant du début de l'étude à la semaine 24 et du début de l'étude à la semaine 52; toutefois, comme il s'agit d'un critère auxiliaire dans l'évaluation de l'efficacité, aucune comparaison statistique n'est établie entre les groupes de traitement. Donc, il n'est pas possible de déterminer la pertinence clinique des différences observées entre les groupes quant à la QVLS.
- Dans les deux études, P3-01 et P3-02, la proportion de patients en guérison complète la semaine 52 est statistiquement plus grande dans le groupe de l'éfinaconazole (respectivement 17,8 % et 15,2 %) que dans le groupe de l'excipient (respectivement 3,3 % et 5,5 %); $P < 0,001$ pour les deux essais.
- Pour ce qui est de la réussite thérapeutique ou de l'efficacité clinique la semaine 52, la proportion de patients est également statistiquement plus grande dans le groupe de l'éfinaconazole (respectivement 35,7 % et 31,0 %) que dans le groupe de l'excipient (respectivement 11,7 % et 11,9 %); $P < 0,001$ pour les deux essais.
- De même, la proportion de patients en guérison complète ou presque complète la semaine 52 est statistiquement plus grande dans le groupe de l'éfinaconazole (respectivement 26,4 % et 23,4 %) que dans le groupe de l'excipient (respectivement 7,0 % et 7,5 %); $P < 0,001$ pour les deux essais.
- La proportion de patients en guérison mycologique la semaine 52 est aussi statistiquement plus grande avec l'éfinaconazole (respectivement 55,2 % et 53,4 %) qu'avec l'excipient (respectivement 16,8 % et 16,9 %); $P < 0,001$ pour les deux essais.
- Dans l'étude P3-01, la moyenne des moindres carrés (MMC) et l'erreur type (ET) de la croissance du nouvel ongle non touché est de 5,0 mm (0,2 mm) avec l'éfinaconazole et de 1,6 mm (0,4 mm) avec l'excipient; $P < 0,001$. Dans l'étude P3-02, la MMC (ET) de la croissance du nouvel ongle non touché est de 3,8 mm (0,2 mm) avec l'éfinaconazole et de 0,9 mm (0,4 mm) avec l'excipient; $P < 0,001$.

Effets néfastes (innocuité)

- En général, la fréquence des EI est du même ordre dans le groupe de l'éfinaconazole et dans le groupe de l'excipient des deux essais cliniques et la majorité des EI (> 96 %) sont d'intensité légère ou modérée.
- Dans l'étude P3-01, la fréquence des EI graves en 52 semaines est de 3,8 % avec l'éfinaconazole et de 2,8 % avec l'excipient. Dans l'étude P3-02, la fréquence est respectivement de 3,7 % et de 0,5 %.
- Les taux d'abandon de traitement pour cause d'EI en 52 semaines sont de 3,2 % des patients traités par l'éfinaconazole et de 0,5 % des patients traités par l'excipient dans l'étude P3-01 et de 1,9 % et de 0 % dans l'étude P3-02.
- Dans les études P3-01 et P3-02, les taux de dermatite au site d'application dans le groupe de l'éfinaconazole et le groupe de l'excipient sont respectivement de 3,5 % et de 0,7 %, et de 0 % et de 0,5 %. De même, l'apparition de vésicules au site d'application est rare dans les deux essais (2,0 % et 1,2 % avec l'éfinaconazole, et 0,0 % avec l'excipient).
- Les motifs les plus souvent à l'origine d'un abandon de traitement sont les EI au site d'application.
- [REDACTED]

Comparaison de traitements indirecte

- Le PCEM a examiné et évalué d'un œil critique la CTI publiée en 2015 soumise par le fabricant. L'objectif de cette CTI consiste à effectuer une méta-analyse en réseau (MER) pour comparer l'efficacité relative de traitements de l'onychomycose sous l'angle

de la guérison mycologique. La MER couvre 19 ECR qui évaluent l'éfinaconazole en solution à 10 % en traitement topique, le vernis à ongles ciclopirox à 8 % en traitement topique, et la terbinafine orale à la dose de 250 mg, l'itraconazole oral à la dose de 200 mg en traitement continu, l'itraconazole oral à la dose de 400 mg en traitement intermittent et le fluconazole oral à une dose allant de 150 mg à 450 mg, ainsi que d'autres traitements topiques dont l'usage n'est pas autorisé au Canada. À noter que Santé Canada n'a pas autorisé précisément l'usage du fluconazole dans le traitement de l'onychomycose. Selon la MER, la terbinafine à la dose de 250 mg par jour et l'itraconazole à la dose de 200 mg par jour en traitement continu sont plus efficaces que l'éfinaconazole et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'éfinaconazole et le ciclopirox pour ce qui est de la guérison mycologique. La CTI comporte diverses limites, dont un seul critère d'évaluation, soit la guérison mycologique, l'hétérogénéité des essais cliniques qu'elle englobe et d'autres problèmes d'ordre méthodologique. La prudence est de mise dans l'interprétation des résultats, car la gravité de l'affection n'est pas la même dans tous les essais, ceux qui portent sur le traitement oral comptent des patients atteints plus gravement que ceux qui portent sur le traitement topique, les données sont limitées pour les comparaisons entre certains traitements et la pertinence clinique du critère de guérison mycologique soulève des questions en raison des résultats faux négatifs. La CTI soumise par le fabricant n'évalue pas l'innocuité relative de l'éfinaconazole comparativement aux traitements comparateurs.

Cout et rapport cout/efficacité

L'éfinaconazole est offert au prix de 89,04 \$ le flacon de 8 ml. À la posologie recommandée, deux flacons sont nécessaires au traitement de l'ongle d'un seul gros orteil pendant 48 semaines, au cout de 178 \$, tandis que cinq flacons sont nécessaires, au cout de 445 \$, au traitement d'un gros orteil et de trois autres orteils (comme dans les essais cliniques pivots).

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité sous la forme d'une modélisation en arbre décisionnel comparant l'éfinaconazole dans le traitement de première intention à l'absence de traitement chez des adultes atteints d'onychomycose légère ou modérée. L'analyse adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans l'horizon temporel de cinq ans. Au début de la modélisation, les patients reçoivent l'éfinaconazole ou pas de traitement pendant 48 semaines; l'efficacité du traitement est déterminée selon les taux de guérison mycologique avec l'éfinaconazole et l'excipient observés dans deux ECR. Les patients qui ne guérissent pas en traitement de première intention passent immédiatement à un traitement antifongique à action générale pendant trois mois (moyenne pondérée de terbinafine et d'itraconazole en fonction des données de remboursement public); l'efficacité du traitement est déterminée en fonction des rapports de cotes tirés d'une MER. Les patients qui guérissent en traitement de première ou de deuxième intention demeurent guéris pendant trois ans, après quoi ils courent un risque de récurrence. La moitié des patients aux prises avec une récurrence reprennent le traitement antérieur qui les a guéris, alors que les patients qui ne reçoivent pas de traitement sont traités par un antifongique à action générale. Les patients qui ne guérissent pas après le traitement de deuxième intention ne se voient plus offrir de traitement. La valeur d'utilité attribuée à l'onychomycose non guérie provient d'une étude d'utilité en dermatologie; la guérison est assimilée à l'état de santé parfaite. Le fabricant inclut les couts du dépistage fongique avant l'instauration du traitement antifongique à action générale ainsi qu'à l'achèvement de tous les traitements, y compris l'absence de traitement.

Voici les principales limites du modèle présenté par le fabricant :

- L'éfinaconazole est comparé à l'absence de traitement, non pas à un traitement par un antifongique à action générale.
- Dans le modèle économique, l'efficacité relative de l'éfinaconazole repose sur le taux de guérison mycologique; toutefois, en pratique clinique, ce critère d'évaluation est moins pertinent que la guérison complète ou le pourcentage d'amélioration de l'ongle.
- Dans le modèle, les patients ont un seul gros orteil touché, ce qui n'est pas représentatif de la population de patients des essais cliniques pivots où les patients ont un ongle d'orteil touché considéré comme étant la cible dans l'évaluation du traitement et une médiane de trois autres orteils touchés. De sorte que la quantité (et le cout) de l'éfinaconazole est sous-estimée dans le modèle, ce qui a pour effet de sous-estimer le rapport cout/utilité différentiel (RCUD).
- Les coefficients d'utilité employés dans l'onychomycose sont déterminés à partir d'un petit échantillon de six patients. Quant à savoir si cela représente la vaste majorité des patients atteints de cette affection, cela est éminemment incertain.
- L'efficacité clinique de l'éfinaconazole est celle établie dans une population où le diagnostic d'onychomycose est confirmé; cependant, le cout des examens pour confirmer l'infection fongique n'est pas inclus. Ces examens sont prévus à la fin du traitement par l'éfinaconazole ou de l'absence de traitement et au début et à la fin du traitement de deuxième intention. Cela n'est pas conforme à la pratique clinique. Les conséquences de résultats négatifs ne sont pas modélisées.

L'analyse de référence du PCEM pallie certaines de ces limites en posant les hypothèses que voici : le patient a quatre ongles d'orteil touchés, c'est-à-dire l'ongle d'un gros orteil et trois autres ongles (pour être conforme aux données issues des essais cliniques); le traitement de deuxième intention est la terbinafine seule (la plus grande part de marché); tous les patients sont traités d'emblée pour une onychomycose (sans examen de confirmation). Dans cette analyse, l'éfinaconazole est associé à un bénéfice additionnel de 0,0024 année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour un coût additionnel de 410 \$, ce qui débouche sur un RCU de 169 628 \$ l'AVAQ dans un horizon temporel de cinq ans, comparativement à l'absence de traitement. La nouvelle analyse probabiliste se solde par un RCU de 151 492 \$ l'AVAQ. Dans l'analyse de référence probabiliste du PCEM, le prix de l'éfinaconazole devrait diminuer de 62 % pour que le médicament soit rentable si la volonté de payer l'AVAQ est de 50 000 \$.

Le PCEM souligne que bien qu'une analyse coût/utilité de l'éfinaconazole comparativement à la terbinafine en traitement de première intention n'ait pas été faisable en raison de la rigidité du modèle économique du fabricant, le coût d'acquisition par cure de l'éfinaconazole est plus élevé et le taux de guérison mycologique qui lui est associé est plus bas qu'avec la terbinafine (comme le rapporte la MER soumise). Ainsi, dans une population de patients en mesure d'opter pour un antifongique oral à action générale, comme il est modélisé par le fabricant, il est improbable que l'éfinaconazole soit une option attrayante sur le plan clinique ou économique par rapport à la terbinafine.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 16 janvier 2019

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 15 mai 2019

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun