



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

29 juin 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	ONYSTER , pommade à l'urée
Modèles et références:	Un seul modèle disponible
Demandeur :	Pierre Fabre Dermatologie
Fabricant :	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique
Données disponibles :	Le dossier de demande s'appuie sur - Une étude contrôlée randomisée, réalisée en ouvert, comparant ONYSTER à AMYCOR ONYCHOSET, ayant évalué 102 patients traités après confirmation clinique d'une onychomycose sous-unguéale disto-latérale ou latérale. Le critère principal était l'élimination complète de la zone de tablette unguéale cliniquement infectée en suivant le mode d'emploi de chacun des produits, c'est-à-dire en faisant bénéficier uniquement le groupe ONYSTER d'un débridement réalisé par l'investigateur, au terme de 3 semaines d'auto-traitement. L'étude, qui comporte des biais méthodologiques dont le principal est le débridement réalisé par un professionnel de santé uniquement pour le groupe ONYSTER, montre une différence significative en nombre d'avulsions complètes obtenues à J21 entre les deux groupes, en faveur du groupe ONYSTER (30 cas de succès versus 20). - des données bibliographiques non spécifiques à ONYSTER (non retenues), dont : ▪ 1 série de cas avec utilisation d'une pommade à l'urée à 22,2% ou à 40% ▪ 5 études concernant des associations urée+antifongique
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'élimination de la tablette unguéale dans le cas d'un traitement antifongique local des onychomycoses disto-latérales - l'intérêt de santé publique que présente la prise en charge des onychomycoses
Indications :	Le dispositif ONYSTER est préconisé dans le cadre du traitement local des mycoses disto-latérales des ongles des mains et des pieds, pour l'avulsion chimique de l'ongle préalable à un traitement topique antifongique..
Eléments conditionnant le SA :	- Conditions de prescription et d'utilisation : - Spécifications techniques : - Utilisation dans le cadre d'un traitement séquentiel : - pommade appliquée par le patient avec renouvellement quotidien et mise en place d'un pansement occlusif, pendant 1 à 3 semaines ; - réalisation d'un débridement par un professionnel de santé (dermatologue, médecin généraliste, infirmière, podologue), avant traitement par antifongique local (4 à 8 semaines). - Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Amélioration du SA :	Absence d'amélioration (ASA V) par rapport aux autres pommades contenant 40% d'urée, utilisées sous pansement occlusif.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Conditions de renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, et notamment les résultats définitifs de l'étude présentée pour l'inscription.
Population cible :	De l'ordre de 2 à 3 millions de personnes avec une population rejointe inférieure à 1 million de personnes par an en France.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

ONYSTER.

■ Conditionnement

Sous forme d'un étui rassemblant 1 tube de 10 g de pommade à l'urée (40%) et 21 pansements occlusifs.

Ce conditionnement est adapté au traitement de l'onychomycose disto-latérale d'un ongle, à l'étape préalable au débridement.

■ Applications

ONYSTER est préconisé dans le cadre du traitement local des mycoses disto-latérales des ongles des mains et des pieds, pour l'avulsion chimique de l'ongle préalable à un traitement topique antifongique.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Dispositif médical de classe I.

■ Description

Etui comprenant :

- 1 tube de 10 g de pommade à l'urée (40%)
- 21 pansements occlusifs

■ Fonctions assurées

La pommade a une visée kératolytique.

Les pansements ont un rôle protecteur et occlusif.

■ Acte ou prestation associée

Pommade appliquée par le patient avec renouvellement quotidien et mise en place d'un pansement occlusif.

Un débridement ultérieur de l'ongle doit être prévu dans le cadre de la consultation d'un professionnel de santé (dermatologue, médecin généraliste, infirmière, podologue), à la fin du traitement par ONYSTER.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Le dossier est étayé par :

- une étude spécifique au dispositif, contrôlée randomisée, réalisée avec procédure de lecteur indépendant en simple insu pour le critère principal, comparant ONYSTER à AMYCOR ONYCHOSET (non publiée, voir annexe).
- des données bibliographiques non spécifiques à ONYSTER (non retenues), dont :
 - 1 série de cas avec utilisation d'une pommade à l'urée à 22,2% ou à 40%
 - 5 études concernant des associations urée+antifongique

L'étude spécifique à ONYSTER avait pour objectif de comparer l'efficacité d'ONYSTER pommade à celle d'AMYCOR ONYCHOSET (pommade contenant 40% d'urée et 1% de bifonazole) en termes d'élimination complète de la zone de tablette unguéale cliniquement infectée dans l'onychomycose du gros orteil (critère principal).

Cette étude multicentrique (26 centres) a évalué 102 patients traités après confirmation clinique d'une onychomycose sous-unguéale disto-latérale ou latérale du gros orteil (51 patients par groupe). Dans chaque groupe les patients ont reçu des instructions conformes à la notice patient de chacun des produits. Les utilisateurs d'ONYSTER ont ainsi appliqué quotidiennement la pommade puis utilisé les pansements occlusifs fournis. Les utilisateurs d'AMYCOR ONYCHOSET devaient en plus plonger l'orteil 10 minutes dans l'eau chaude puis utiliser le grattoir fourni (soit un débridement réalisé par le patient), avant d'appliquer le produit et le pansement. Seul le groupe ONYSTER a bénéficié d'un débridement réalisé par l'investigateur, en une seule fois au terme de 3 semaines d'auto-traitement.

Le critère principal était l'élimination complète de la zone de tablette unguéale cliniquement infectée. Une évaluation centralisée indépendante était réalisée avec une procédure de simple insu, par lecture de photographies réalisées à J0 et J21. L'étude montre une différence significative en nombre d'avulsions complètes obtenues entre les deux groupes, en faveur du groupe ONYSTER (30 cas de succès au lieu de 20). L'étude comporte des biais méthodologiques.

Le critère principal choisi pour cette étude est un critère intermédiaire, substitué à l'objectif de guérison complète, plus pertinent cliniquement pour un traitement complet. Ce critère est prévu en tant que critère secondaire (disponible au terme de l'étude). Le critère principal choisi est néanmoins acceptable compte tenu de l'objectif d'instauration d'un traitement antifongique local après élimination de la tablette unguéale atteinte.

La population étudiée, recrutée en milieu hospitalier, est discutable. Un biais de sélection est possible du fait que la pathologie concerne principalement la ville.

Aucun effet indésirable n'a conduit à l'arrêt des traitements. Dans chaque groupe un événement a été attribué au traitement (voir annexe).

Au total, le rapport effet thérapeutique / effets indésirables est favorable à l'utilisation d'ONYSTER dans l'indication visée.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les onychomycoses sont des infections de l'ongle dont les agents responsables peuvent être les dermatophytes, les levures ou plus rarement les moisissures. Les dermatophytoses sont les atteintes unguéales les plus fréquentes, particulièrement au niveau des orteils.

Traiter l'onychomycose chez le patient diabétique ou immunodéprimé est particulièrement utile en raison du risque accru de complications bactériennes (érysipèle, cellulite infectieuse).

Le choix du traitement est conditionné par l'identification de l'agent fongique. Celle-ci est primordiale afin d'éviter des traitements longs et inutiles.

Le traitement repose sur les antifongiques locaux permettant la diffusion du principe actif dans la tablette unguéal (présentation sous forme « filmogène » ou crème sous occlusion), ou les antifongiques par voie orale. Les formes à usage local, peuvent être associées à l'avulsion chirurgicale ou chimique de la tablette unguéale.

Un traitement par les antifongiques locaux exclusifs ne peut s'envisager qu'en cas d'atteinte modérée non matricielle (onychomycoses superficielles) et d'un petit nombre d'ongles atteints.

Les formes disto-latérales (onychomycoses profondes) nécessitent un traitement par vernis antifongique ou par avulsion (chimique ou mécanique), suivi d'un traitement antifongique topique

Les formes proximales (à la base de l'ongle) sont traitées par un antifongique systémique et un vernis antifongique.

ONYSTER s'inscrit dans le cas d'un traitement séquentiel des onychomycoses disto-latérales, à l'étape préalable au débridement de l'ongle. Ce débridement ultérieur vise, de la même manière qu'une avulsion chirurgicale, à permettre l'application efficace d'un antifongique topique.

Le traitement séquentiel dans lequel s'inscrit ONYSTER représente une des options thérapeutiques disponibles.

ONYSTER constitue une alternative:

- aux autres traitements kératolytiques locaux, et notamment l'ensemble des pommades contenant 40% d'urée
- à l'avulsion chirurgicale sous anesthésie locale¹.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

L'onychomycose est une maladie sans gravité, fréquente et récidivante. Elle occasionne douleur et gêne fonctionnelle, et est associée à des risques de transmission familiale et professionnelle.

L'onychomycose est une pathologie bénigne.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les onychopathies sont fréquentes et concernerait de 2% à 26,9% de la population globale suivant les études publiées ; de plus les onychomycoses en seraient la principale cause,

¹ Acte : « exérèse partielle ou totale de la tablette d'un ongle », code CCAM : QZFA020

avec environ 50% de l'ensemble des cas². Les onychomycoses concernent principalement les soins de ville et génèrent jusqu'à 15% des consultations en dermatologie³.

L'onychomycose est surtout une maladie de l'adulte. Selon la société française de dermatologie, sa prévalence est de 6% à 9% dans la population générale, soit environ 3,9 à 5,85 millions de personnes⁴.

Les patients atteints d'onychomycoses sans atteinte matricielle représenteraient 56% de ces personnes². Sur ces bases, le nombre de patients ayant une onychomycose sans atteinte matricielle serait de l'ordre de 2 à 3 millions de personnes.

2.3 Impact

ONYSTER répond, dans l'indication visée, à un besoin déjà couvert par les pommades à base d'urée à 40%.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu d'ONYSTER est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1.

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Utilisation dans le cadre d'un traitement séquentiel :

- pommade appliquée par le patient avec renouvellement quotidien et mise en place d'un pansement occlusif, pendant 1 à 3 semaines ;
- réalisation d'un débridement par un professionnel de santé (dermatologue, médecin généraliste, infirmière, podologue), avant instauration d'un traitement par antifongique local (4 à 8 semaines).

Amélioration du Service Attendu

Compte tenu des limites méthodologiques de l'étude comparant ONYSTER à AMYCOR ONYCHOSET (notamment les modalités de débridement différentes entre groupes et le choix d'un critère principal de jugement intermédiaire substitué à un objectif de guérison complète, cf. § 1.1), aucun élément ne permet de conclure que le traitement séquentiel utilisant ONYSTER pour l'élimination de la tablette unguéale soit supérieur aux autres pommades à base d'urée 40%.

La commission s'est prononcée pour une Absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres pommades contenant 40% d'urée, utilisées sous pansement occlusif.

² Guibal F, Baran R, Duhard E, Feuilhade M. Ann Dermatol Venerol. 2008;135(8-9):561-6.

³ Chabasse D. Ann Dermatol Venerol. 2003;130(12 Pt 2):1222-30.

⁴ ONYTEC, avis de la Commission de la Transparence, 27 janvier 2010. www.has-sante.fr

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, et notamment les résultats définitifs de l'étude présentée pour l'inscription.

Durée d'inscription:

5 ans

Population cible

La population cible est constituée par les patients atteints d'onychomycoses légères à modérées, provoquées par des dermatophytes et/ou d'autres mycoses, sans atteinte de la matrice unguéale. D'après les données épidémiologiques identifiées, de l'ordre de 2 à 3 millions de personnes sont concernées en France.

En pratique, le traitement de ce type d'onychomycose étant instauré en fonction de la gêne pour le patient ou du risque de contamination, le nombre de patients susceptibles de recevoir un traitement est vraisemblablement plus restreint (population rejointe).

Ainsi, selon les données du Gers 2009, le nombre annuel total de cures avec l'ensemble des solutions filmogènes (LOCERYL 5%, MYCOSTER 8% et ses génériques) a été estimé à environ 743 000 en 2009 (CA CMA 04/09)⁴. Les données DOREMA CM Automne 2009 font état de 154.000 prescriptions d'AMYCOR ONYCHOSET⁵.

Au total, la population cible ne peut être estimée avec précision. Elle est de l'ordre de 2 à 3 millions de personnes avec une population rejointe inférieure à 1 million de personnes par an en France.

⁵ Dossier soumis par le demandeur

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Protocol RV4104A 2007 593 Pierre Fabre Dermatologie (étude non publiée) 19/03/2010 – Version 1		
Type de l'étude	Contrôlée randomisée réalisée avec procédure de lecteur indépendant en simple insu pour le critère principal.		
Date et durée de l'étude	Novembre 2008 à décembre 2009.		
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité d'ONYSTER pommade versus BIFONAZOLE-URÉE pommade (AMYCOR ONYCHOSET) sur l'élimination complète de la zone de tablette unguéale infectée dans l'onychomycose des orteils.		
METHODE			
Critères d'inclusion	Diagnostic clinique d'onychomycose sous-unguéale disto-latérale ou latérale du gros orteil Surface infectée d'au moins 12,5 % de la tablette unguéale Au moins 2 mm sans infection au niveau proximal de l'ongle Infection due exclusivement à un dermatophyte		
Cadre et lieu de l'étude	26 centres européens (hospitaliers ou autres) : Pologne (10 centres), France (9 centres), Belgique (4 centres), Italie (3 centres).		
Produits étudiés	ONYSTER pommade (urée 40%), AMYCOR ONYCHOSET pommade (urée 40%, bifonazole 1%)		
Critère de jugement principal	Elimination complète de la zone de tablette unguéale cliniquement infectée dans l'onychomycose des orteils.		
Critère secondaire	Evaluer la sécurité et la tolérance d'ONYSTER pommade		
Taille de l'échantillon	Calculé : 228 patients sélectionnés et 104 évaluable (52 par groupe).		
Méthode de randomisation	Centralisée par bloc de 2, attribution par ordre chronologique d'inclusion		
Méthode d'analyse des résultats	Test chi 2 de Pearson (critère principal)		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	Inclus dans le screening : 250 ; inclus dans l'étude et randomisés : 105 (groupe ONYSTER : 53 ; groupe AMYCOR ONYCHOSET : 52); vus à J21 : 102 (51 par groupe).		
Durée du suivi	Screening avec traitement antifongique : 6 semaines ; traitement kératolytique : 3 semaines ; traitement antifongique : 8 sem. ; suivi post traitement : 4 sem.		
Critère principal	Avulsion complète :	ONYSTER (n=51)	AMYCOR ONYCHOSET (n=51)
	Manquant	2	0
	Echec	19	31
	Succès	30	20
	Test de Chi-2 entre les deux groupes : analyse primaire p= 0,028 ; analyse secondaire en attribuant la valeur échec aux données manquantes : p=0,048.		
	Résultats per protocole, après sortie des patients en déviation majeure du protocole :		
	Avulsion complète :	ONYSTER (n=51)	AMYCOR ONYCHOSET (n=51)
	Echec	17	26
	Succès	29	15
	Test de Chi-2 entre les deux groupes : p=0,014		
Critères secondaires	Aucun effet indésirable n'a conduit à l'arrêt du traitement. Dans chaque groupe un évènement a été attribué au traitement : - 1 irritation sévère (ONYSTER) - 1 érythème sévère des tissus périunguéaux (AMYCOR ONYCHOSET)		
Remarques méthodologie	Procédure de simple insu limitée au lecteur indépendant (l'investigateur et le patient connaissent le traitement). Méthodologie comparant une stratégie d'auto-traitement seul à une stratégie comprenant également l'intervention d'un professionnel de santé (débridement) ; Population étudiée discutable (biais de sélection possible du fait que la pathologie concerne la ville alors que l'étude est réalisée en milieu hospitalier) ; Critère intermédiaire choisi comme critère principal ; Nombreuses déviations majeures au protocole.		