

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 mai 2013

LAMISIL 250 mg, comprimé sécable

B/14 (CIP : 34009 334 956 5 7)

B/28 (CIP : 34009 334 957 1 8)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

DCI	Terbinafine
Code ATC (2012)	D01BA02 (antifongique à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	- « Onychomycoses, - Dermatophyties cutanées (notamment dermatophytie de la peau glabre, kératodermie palmo-plantaire, intertrigo interdigito-plantaire), - Candidoses cutanées lorsque ces deux dernières infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels. La terbinafine administrée per os est inefficace dans le Pityriasis versicolor et les candidoses vaginales. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	31 mars 1992 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II

Classement ATC	2012 D Médicaments dermatologiques D01 Antifongique à usage dermatologique D01B Antifongique à usage systémique D01BA Antifongique à usage systémique D01BA02 terbinafine
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen du dossier de la spécialité réinscrite pour une durée de 5 ans à compter du 16 mai 2006 (JO du 3 octobre 2007).

Lors du précédent renouvellement de l'inscription du 4 juillet 2007, le SMR de LAMISIL en comprimés était important dans toutes les indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« - Onychomycoses,
- Dermatophyties cutanées (notamment dermatophytie de la peau glabre, kératodermie palmo-plantaire, intertrigo interdigito-plantaire),
- Candidoses cutanées

lorsque ces deux dernières infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.

La terbinafine administrée per os est inefficace dans le Pityriasis versicolor et les candidoses vaginales. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte les données pertinentes, en rapport avec les indications.

04.1 Efficacité

4.1.1 Indication « onychomycoses »

Une recherche bibliographique a permis d'identifier trois études cliniques dans le traitement des onychomycoses à dermatophytes des orteils :

- une étude de Baran et al.¹ comparant l'efficacité de la terbinafine per os associée à un vernis versus un traitement par de la terbinafine seule chez 249 patients : à 18 mois, le taux de succès² a été de 59,2 % dans le groupe terbinafine plus vernis versus 45 % dans le groupe terbinafine seule ($p = 0,03$) ;
- une étude de Jennings et al.³ comparant l'efficacité de la terbinafine per os associée à un débridement unguéal versus un traitement par terbinafine seule chez 504 patients : à 48 semaines, le taux de guérison clinique était de 59,8 % dans le groupe terbinafine plus débridement versus 51,4 % dans le groupe terbinafine seule ($p = 0,023$) ;
- une étude de Gupta et al.⁴ comparant l'efficacité et la tolérance d'un schéma intermittent (terbinafine 250 mg/j pendant 4 semaines puis interruption de 4 semaines puis de nouveau terbinafine 250 mg/j pendant 4 semaines) versus un schéma en continu (terbinafine 250 mg/j pendant 12 semaines) : aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les deux groupes.

4.1.2 Indication « dermatophyties »

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques. Une recherche bibliographique a permis d'identifier une mise au point sur le traitement des dermatophyties du pied⁵ et une revue sur la terbinafine (mode d'action, efficacité, effets indésirables) dans le traitement des dermatophyties⁶.

La terbinafine per os conserve sa place dans le traitement des dermatophyties des plis et de la peau glabre lorsqu'un traitement local ne suffit pas (atteinte palmo-plantaire, atteintes multiples de la peau glabre ou associées à une atteinte unguéale ou pileaire).

Le diagnostic mycologique est indispensable (sauf pour les intertrigos inter orteils) avant la mise en place du traitement antifongique.

4.1.3 Indication « candidoses cutanées »

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques.

¹ Baran R, Sigurgeirsson B, de Berker D et al (2007) A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement. Br J Dermatol 157 (1), 149-57.

² succès : guérison clinique (atteinte < 10% de la surface de l'ongle) et mycologie négative

³ Jennings MB, Pollak R, Harkless L et al (2006) Treatment of toenail onychomycosis with oral terbinafine plus aggressive debridement: IRON-CLAD, a large, randomized, open-label, multicenter trial. J Am Podiatr Med Assoc 96 (6), 465-73.

⁴ Gupta AK, Lynch LE, Kogan N et al (2009) The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 23 (3), 256-262.

⁵ Schmid-Wendtner MH, Korting HC (2007) Effective treatment for dermatophytoses of the foot: effect on restoration of depressed cell-mediated immunity. J Eur Acad Dermatol Venereol 21 (8), 1013-8.

⁶ Newland JG, Abdel-Rahman SM (2009). Update on terbinafine with a focus on dermatophytoses. Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology 2, 49-63.

4.1.4 Conclusion sur l'efficacité

Ces données confirment les données d'efficacité déjà disponibles, elles ne donnent pas lieu à une modification des conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence du 4 juillet 2007.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► D'après le RCP, la terbinafine per os est associée à un risque d'effets indésirables fréquents de l'ordre de 10%. Les effets les plus fréquents sont les céphalées nausées, diarrhées douleurs abdominales dyspepsie. Les effets les plus sévères sont rares : syndrome de Lyell et de Stevens Johnson, angio-oedèmes, ou très rares : insuffisance hépatique dont certains cas ont conduit à la transplantation hépatique ou au décès (dans la majorité des cas, les patients présentaient des affections sous jacentes graves et la relation avec la prise de terbinafine était incertaine), troubles sanguins à type d'agranulocytose.

► Depuis la précédente évaluation de la commission, les effets indésirables suivants ont été ajoutés au RCP de la terbinafine : sensations vertigineuses, paresthésies, hypoesthésies (rectificatif d'AMM du 10 mai 2010).

► En conclusion, ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités. Cependant, devant le risque connu d'effets indésirables graves, la commission a interrogé l'ANSM, ces données n'étant pas récentes, l'ANSM n'envisage pas de réévaluer prioritairement le bénéfice risque de LAMISIL comprimé.

04.3 Données de prescription

Selon les données de prescriptions IMS (cumul mobile annuel hiver 2012), il a été observé 195 000 prescriptions de LAMISIL comprimé. Dans 59 % des cas, le motif de prescription était la teigne de l'ongle, dans 10% des cas une mycose sans précision, dans 8% des cas une teigne du pied, dans 5% une mycose superficielle.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les onychomycoses et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte :

La Société Française de Dermatologie a publié en avril 2007 des recommandations professionnelles sur les modalités de diagnostic et de prise en charge des onychomycoses⁷.

La terbinafine per os reste un traitement de première intention des onychomycoses à dermatophytes lorsqu'un traitement systémique est nécessaire.

Un prélèvement biologique mycologique doit être réalisé avant toute mise en route de traitement antifongique.

Dans les candidoses cutanées et les onyxis candidosiques, lorsqu'un traitement par voie orale est nécessaire, la terbinafine est moins efficace que les autres antifongiques⁸. Elle n'est pas recommandée dans ces indications⁹, sauf dans le cas où l'utilisation d'un traitement plus efficace (fluconazole) serait rendu impossible du fait de leur mauvaise tolérance ou du risque d'interaction.

⁷ Société Française de Dermatologie (2007). Onychomycoses : Modalités de diagnostic et de Prise en charge. Ann Dermatol Vénereol 134, 5S7-16.

⁸ Candidoses. Feuilhade de Chauvin M, Lacroix M. mise à jour Aout 2005 - Thérapeutique dermatologique - <http://www.therapeutique-dermatologique.org>

⁹ Dermatologie et maladies et sexuellement transmissibles - J.-H. Saurat – 3^{ème} édition 1999

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 4 juillet 2007, la place de LAMISIL comprimés dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 4 juillet 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

► Les onychomycoses à dermatophytes et les autres dermatophytoses cutanées sont des pathologies assez fréquentes et récidivantes ne présentant pas de caractère de gravité mais pouvant avoir un impact sur la qualité de vie des patients.

Les candidoses cutanées sont généralement des intertrigos, des atteintes génitales chez l'adulte ou du siège chez le nourrisson, un onyxis ou un périonyxis. Ce sont des pathologies assez fréquentes, parfois multiples et récidivantes. Elles ne présentent généralement pas de caractère de gravité sauf en cas de surinfection ou de survenue chez des patients immunodéprimés, mais peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des patients.

► La terbinafine per os entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la terbinafine per os est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques,

► Lorsque la voie orale est indiquée, la terbinafine est un traitement de première intention dans les dermatophytoses, elle est un traitement de deuxième intention dans les candidoses dans les situations où l'utilisation des dérivés azolés n'est pas possible ou risquée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LAMISIL reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les onychomycoses à dermatophytes, les dermatophyties cutanées (notamment dermatophytie de la peau glabre, kératodermie palmo-plantaire, intertrigo interdigito-plantaire) et les candidoses cutanées.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.