

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 octobre 2012

**CLARELUX 500 microgrammes/g, mousse pour application cutanée
en flacon pressurisé**

Flacon de 100 g (CIP : 34009 216 582-8 6)

Laboratoire PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

DCI	Propionate de clobétasol
Code ATC (année)	D07AD01 (PREPARATION DERMATOLOGIQUE/ CORTICOIDE D'ACTIVITE TRES FORTE)
Motif de l'examen :	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement de courte durée des dermatoses du cuir chevelu sensibles aux corticoïdes, telles que le psoriasis, ne répondant pas de manière satisfaisante à des corticoïdes moins puissants. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	17 avril 2012 (Reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

02 CONTEXTE

Il s'agit du premier dermocorticoïde sous forme de mousse, il ne nécessite pas de rinçage.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement de courte durée des dermatoses du cuir chevelu sensibles aux corticoïdes, telles que le psoriasis, ne répondant pas de manière satisfaisante à des corticoïdes moins puissants. »

04 POSOLOGIE

« CLARELUX est un corticoïde topique d'activité très forte ; il faut donc limiter le traitement à 2 semaines consécutives et ne pas utiliser des quantités supérieures à 50 g/semaine. »

Utilisation chez les adultes

« CLARELUX doit être appliqué sur la zone affectée, deux fois par jour. Il n'existe aucune donnée issue d'études cliniques évaluant l'efficacité d'une seule application quotidienne.

Retourner le flacon et déposer une petite quantité (l'équivalent d'une noix ou d'une cuillère à café) de CLARELUX directement sur les lésions, ou déposer une petite quantité dans le bouchon du flacon, sur une soucoupe ou une autre surface froide, en veillant à éviter tout contact avec les yeux, le nez et la bouche. Il est déconseillé de déposer la mousse directement dans les mains, car elle commence à fondre dès qu'elle entre en contact avec la chaleur de la peau. Masser doucement au niveau de la zone affectée jusqu'à disparition et absorption de la mousse. Répéter l'opération jusqu'à ce que toute la zone affectée soit traitée. Ecarter les cheveux de la zone affectée pour appliquer la mousse sur chaque zone affectée. »

05 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le psoriasis du cuir chevelu est une dermatose inflammatoire chronique, non infectieuse, non contagieuse et le plus souvent bénigne mais qui peut avoir un retentissement psychosocial important dans ses formes sévères du fait de son caractère affichant.

Les plaques de psoriasis se caractérisent par un érythème et une desquamation d'aspect blanchâtre, elles peuvent être plus ou moins étendues dans le cuir chevelu, plus ou moins épaisses ou prurigineuses.

Les traitements du psoriasis du cuir chevelu dépendent non seulement de la gravité et de l'étendue des lésions, mais aussi du préjudice fonctionnel, esthétique, professionnel, ou relationnel, du retentissement psychologique de la maladie et du désir de rémission du malade.

En règle générale, les patients ayant un psoriasis très limité et/ou psychologiquement bien accepté ne sont pas systématiquement traités.

Les traitements actuels n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire plus ou moins complète des lésions.

Les traitements topiques indiqués dans le psoriasis du cuir chevelu sont les dermocorticoïdes d'activité forte et très forte ainsi que les analogues de la vitamine D3 ou une association de ces 2 principes actifs. Les formes émulsion, gel, lotion, shampooing et mousse sont plus particulièrement adaptées au traitement de l'atteinte du cuir chevelu.

Dans les formes les plus hyperkératosiques, on peut utiliser les dermocorticoïdes en pommade ou une association de dermocorticoïde et acide salicylique.

Il faut utiliser en première intention les dermocorticoïdes d'activité forte et réserver ceux d'activité très forte aux patients qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante à des corticoïdes moins puissants.

Les dermocorticoïdes ne doivent pas être utilisés à long terme. Seuls les analogues de la vitamine D3 peuvent être utilisés en traitement d'entretien entre 2 poussées.

Le traitement local du psoriasis du cuir chevelu sera choisi en intégrant :

- l'importance de la poussée
- les résultats des traitements précédemment utilisés quand il ne s'agit pas de la première poussée,
- la galénique du produit qui peut avoir une action sur l'efficacité et la tolérance du produit, en fonction du temps de contact du principe actif avec la lésion et par son caractère plus ou moins occlusif (un excipient gras favorise la pénétration du principe actif).
- la facilité d'utilisation du produit et la préférence du patient

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de même niveau dans la stratégie thérapeutique (cliniquement pertinents) sont des traitements locaux dont la galénique est adaptée au cuir chevelu et qui s'utilisent après une réponse insatisfaisante à un dermocorticoïde niveau inférieur. Il peut s'agir d'un dermocorticoïde d'activité très forte ou de l'association d'un dermocorticoïde de même niveau avec un autre principe actif.

Nom DCI	Classe pharmacothérapeutique identique	Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
DERMOVAL gel propionate de clobétasol	Oui Même principe actif	GSK	1/Psoriasis du cuir chevelu 2/Dermite séborrhéique du cuir chevelu	10 décemb re 2008	important	Non défini	oui
CLOBEX shampooing propionate de clobétasol	Oui Même principe actif	Galderma	psoriasis modéré du cuir chevelu	23 janvier 2008	important	ASMR V	oui
XAMIOL 50 µg/0,5 mg/g, gel Béthaméthas one + calcipotriol	Association d'un dermocorticoïde à un analogue de la vitamine D3	Leo	Psoriasis du cuir chevelu	1 ^{er} avril 2009	important	ASMR V	oui
DIPROSALIC lotion	Association d'un dermocorticoïde et de l'acide salicylique	MSD	Dermatoses corticosensibles à composante kératosique ou squameuse	18 janvier 2012	faible		oui

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, Irlande, Grèce, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal, Royaume-Unis	Oui	
Finlande, Norvège, Pologne, Slovaquie, République Tchèque	Non	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Une étude clinique randomisée en double aveugle, réalisée aux Etats-Unis, a comparé CLARELUX, mousse au propionate de clobétasol solution 0,05% (étude de non infériorité) et à un placebo.

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 18 ans, atteints d'un psoriasis modéré à sévère du cuir chevelu défini par un score minimum de 2 sur les échelles de l'évaluation de l'érythème⁴, l'épaisseur des plaques² et la démangeaison (scores de 0 à 4). Le psoriasis devait être stable ou en évolution, étendu à au moins 10% du cuir chevelu.

Les patients ont été randomisés en 4 groupes selon une répartition 2, 1, 2, 1 : clobétasol mousse, mousse sans principe actif, clobétasol solution, véhicule sans principe actif.

La durée du traitement était de 14 jours et la posologie de 2 applications par jour dans les 4 groupes. Les patients ont été suivis jusqu'à J29.

Le critère principal a été le succès du traitement à J 15. Le succès était défini par les critères suivant :

- score de l'évaluation globale du médecin¹ ≤ 2 (guéri ou presque guéri)
- et score épaissement des plaques² de 0
- et score de desquamation³ ≤ 1
- et score d'érythème⁴ ≤ 1

Les critères secondaires étaient les suivants : les différents scores pris indépendamment, l'évaluation globale du patient, les changements par rapport à l'inclusion d'un score de démangeaison (coté de 0 à 4) mesurés à J15 et J 28.

Le protocole prévoyait de ne considérer l'étude comme positive que si les 2 objectifs (supériorité versus placebo et non infériorité versus clobétasol solution) étaient atteints. La borne inférieure de non infériorité pour clobétasol mousse a été fixée à 80% de l'efficacité de clobétasol solution.

Au total 188 patients ont été inclus. Cinq patients n'ont pas terminé l'étude, dont 1 pour événement indésirable (maux de tête et diarrhée).

¹ Echelle de 1 à 7 : 1 Complètement guéri, excepté une hyperpigmentation résiduelle, 2 Presque guéri, environ 90% mais des restes d'érythèmes sombres et/ou de fines squames peuvent être présents. 3 Amélioration importante, environ 75% d'amélioration, cependant encore des traces de la maladie. 4 Amélioration modérée : intermédiaire entre légère et importante représentant environ 50% d'amélioration. 5 Amélioration légère ; environ 25% cependant la maladie reste marquée. 6 Absence de changement. 7 Aggravation.

² Score d'évaluation des plaques de psoriasis du cuir chevelu de 0 à 4 : 0 Absence de plaques, 1 Léger épaissement à peine perceptible. 2 Epaissement très visible mais pas très épais. 3 Epaissement très visible, plaque épaisse très marquée. 4 Plaques très épaisses, bien démarquées.)

³ Score d'évaluation de la desquamation du psoriasis du cuir chevelu de 0 à 4 : 0 Absence de desquamation. 1 Squames fines clairsemées, couvrant partiellement le cuir chevelu. 2 Squames grossiers couvrant la majorité du cuir chevelu. 3 Lésion entièrement couverte d'écailles grossières. 4 Très épais, squames très grossières avec possibilité de fissures.)

⁴ Score d'évaluation de la desquamation du psoriasis du cuir chevelu de 0 à 4 (0 Absence d'érythème. 1 Erythème léger, rose à rouge léger. 2 Erythème rouge. 3 Erythème rouge foncé. 4 Erythème rouge très foncé.

Résultats d'efficacité sur le critère principal : succès du traitement à J 15

	Groupes de traitement			
	Clobétasol Mousse	Véhicule mousse	Clobétasol solution	Placebo solution
Nombre de patients à J 15	n=62	n=31	n=63	n=32
critère principal n (%)	39 (63)	1 (3)	36 (57)	0
p ^b		clobétasol mousse vs Placebo ^a <0,0001	clobétasol solution vs Placebo ^a <0,0001	clobétasol mousse vs clobétasol solution 0,5851
IC 95% pour la différence entre les bras actifs clobétasol mousse – clobétasol solution	[-11,38% ; 22,90%]			

^a placebo = combinaison du véhicule mousse et du placebo solution

^b test de Fisher

Sur le critère principal, cette étude montre la non infériorité de l'efficacité de clobétasol mousse par rapport à clobétasol solution, ainsi que la supériorité de la mousse et de la solution par rapport au placebo sur le nombre de succès du traitement à J 15.

Sur les critères secondaires, les résultats ont montré en particulier :

- la confirmation de l'efficacité de clobétasol mousse sur chacun des critères par rapport au placebo,
- l'absence de différence significative entre clobétasol mousse et clobétasol solution sur les critères secondaires, sauf pour le score de desquamation à J15 : - 2,02 avec clobétasol mousse et -1,62 pour clobétasol solution [-0,6900 ; -0,1042] p=0,0142.
- La confirmation de l'effet à J 29 : alors qu'entre J 15 et J 29 les patients n'étaient plus traités, 4 patients ont été perdus de vue, le nombre de succès à J29 a été de 39% dans le groupe clobétasol mousse et de 33% dans le groupe clobétasol solution. p = 0,5737.

En conclusion, CLARELUX (propionate de clobétasol en mousse) a démontré sa non infériorité au propionate de clobétasol solution.

Il est à noter que le propionate de clobétasol n'est pas commercialisée en France sous forme de solution.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans l'étude clinique présentée ci dessus.

La rubrique « Effets indésirables » du RCP précise que les effets les plus fréquents sont des brûlures (5%) et d'autres réactions locales non spécifiées (2%).

08.3 Données de prescription des comparateurs

Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2012), la spécialité CLOBEX a fait l'objet de 114 000 prescriptions essentiellement dans le psoriasis. DERMOVAL gel a fait l'objet de 61 000 prescriptions, les 2 principaux motifs de prescriptions sont le psoriasis et la pelade.

08.4 Résumé & discussion

CLARELUX est un dermocorticoïde, présenté en mousse pour le cuir chevelu dont la galénique permet une application sans rinçage.

Lors de l'application d'un dermocorticoïde sur le cuir chevelu, l'excipient et le temps du contact du principe actif avec la zone à traiter peut modifier l'efficacité et le risque d'effets indésirables. De plus le mode d'application pourrait influencer l'observance.

La non infériorité au propionate de clobétasol en solution a été démontrée dans une étude, sur une durée de 15 jours.

Les effets indésirables des dermocorticoïdes sont connus. D'après les études cliniques avec CLARELUX, ils ne sont ni graves ni fréquents.

La comparaison aux spécialités existantes n'a pas été effectuée. Aujourd'hui, la forme la plus utilisée de clobétasol est CLOBEX, présenté sous forme de shampooing, pour lequel l'application se fait sur cheveux mouillés pendant 10 min suivi d'un rinçage, alors que DERMOVAL dont l'application est plus fastidieuse, s'utilise sans rinçage.

09 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

CLARELUX mousse est un corticoïde d'activité très forte applicable 2 fois par jour sur le cuir chevelu sans rinçage.

Cette spécialité doit être utilisée en deuxième intention après réponse non satisfaisante à un corticoïde moins puissant. Sa durée d'utilisation est limitée à 2 semaines au maximum.

Comme pour tous les corticoïdes locaux, un effet rebond est possible avec CLARELUX mousse. Si un relais est nécessaire, il est possible d'utiliser un analogue de la vitamine D3.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

010.1 Service Médical Rendu

Le psoriasis du cuir chevelu est une dermatose inflammatoire chronique, non infectieuse, non contagieuse et le plus souvent bénigne mais qui peut avoir un retentissement psychosocial important dans ses formes sévères.

CLARELUX mousse est un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de CLARELUX mousse sur le cuir chevelu est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Cette spécialité est un traitement de deuxième intention, lorsque la dermatose du cuir chevelu ne répond pas de manière satisfaisante à un corticoïde moins puissant.

► Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par le psoriasis est important du fait de sa fréquence et de sa gravité potentielle. Il est modéré dans la population concernée par l'indication.

La prise en charge des patients atteints de psoriasis modéré du cuir chevelu n'est pas un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu de cette spécialité d'impact en termes de qualité de vie par rapport aux thérapeutiques existantes.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CLARELUX mousse.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CLARELUX mousse est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de CLARELUX sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

CLARELUX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à CLOBEX, shampooing dans le traitement de courte durée des dermatoses du cuir chevelu sensibles aux corticoïdes, telles que le psoriasis, ne répondant pas de manière satisfaisante à des corticoïdes moins puissants.

010.3 Population cible

CLARELUX mousse est indiqué dans les dermatoses du cuir chevelu sensibles aux corticoïdes telles que le psoriasis du cuir chevelu, ne répondant pas de manière satisfaisante à un corticoïde moins puissant.

Au Royaume Uni, une étude épidémiologique⁵ réalisée en 2005 ayant porté sur 8 millions de personnes a estimé la prévalence du psoriasis traité à 1,5% de la population générale. Si on extrapole ces données à la population française, 950 000 personnes seraient traitées pour un psoriasis.

D'après les experts, la prévalence du psoriasis du cuir chevelu serait environ de 50%.

L'étude fournie par le laboratoire a été effectuée sur des patients atteints de psoriasis modéré à sévère du cuir chevelu, soit près de 1/3 des patients atteints de psoriasis du cuir chevelu.

Il n'y a pas de données épidémiologiques estimant le nombre de patients ne répondant pas au traitement de manière satisfaisante. Mais, bien que ce soit imparfait, on peut estimer que les psoriasis légers répondent à un traitement dermocorticoïde moins puissant et que le nombre de psoriasis ne répondant pas de manière satisfaisante à un corticoïde moins puissant est au maximum égal au nombre de psoriasis modéré à sévère.

D'après avis d'expert, le nombre de patients atteints d'un psoriasis modéré à sévère du cuir chevelu serait de l'ordre de 160 000 patients.

D'après ces données, la population cible de CLARELUX mousse serait inférieure à 160.000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

⁵ Gelfand J.M. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom, a population-based study. Arch Dermatol ; déc 2005 ; V14 ; 1537-41

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé :
<http://www.has-sante.fr>