



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 juin 2010

DAIVOBET 50 µg/0,5 mg/g, gel
Flacon de 60g (CIP : 389 693-6)

Laboratoire LEO Pharma

calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone

Classe ATC : D05AX52

Liste I

Date de l'AMM (par procédure décentralisée – pays rapporteur : Danemark) : 11 mars 2010

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone

1.2. Indication

« Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu.

Traitement topique des plaques de psoriasis vulgaire léger à modéré en dehors du cuir chevelu.»

1.3. Posologie

« DAIVOBET gel doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée recommandée de traitement est de 4 semaines pour le cuir chevelu et de 8 semaines en dehors du cuir chevelu. Après cette période, le traitement par DAIVOBET gel peut être répété sous surveillance médicale.

Lors de l'utilisation de produits contenant du calcipotriol, la dose maximale journalière ne doit pas dépasser 15g et la dose maximale par semaine ne doit pas dépasser 100g. La surface corporelle traitée par le calcipotriol ne doit pas dépasser 30%.

Si utilisé sur le cuir chevelu

Toutes les zones du cuir chevelu atteintes peuvent être traitées par DAIVOBET gel. Habituellement, une quantité entre 1 et 4 g par jour est suffisante pour traiter le cuir chevelu (4 g correspondent à une cuillère à café).

Patients pédiatriques

L'utilisation de ce produit n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans, compte tenu de l'insuffisance des données concernant la sécurité et l'efficacité. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

D	: Dermatologie
D05	: Traitement du psoriasis
D05A	: Traitement locaux du psoriasis
D05AX	: Autres traitements locaux du psoriasis
D05AX52	: Calcipotriol et associations

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

XAMIOL gel est identique à DAIVOBET gel (même laboratoire, indications différentes).

DAIVOBET pommade est la seule autre spécialité à usage local associant un dermocorticoïde et un analogue de la vitamine D3. Elle est indiquée dans le « Traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), relevant d'un traitement topique. »

Chacun des principes actifs de DAIVOBET ou XAMIOL est présent dans d'autres spécialités sous forme non associée :

- bétaméthasone (1 à 2 applications par jour) :
 - BETNEVAL (émulsion / pommade et crème)
 - DIPROSONE 0,05 % (lotion/ pommade et crème)
- calcipotriol (2 applications par jour):
 - DAIVONEX 50 µg/g (solution pour cuir chevelu /crème)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

2.3.1 Dans le traitement topique du psoriasis en plaque en dehors du cuir chevelu :

Autres dermocorticoïdes d'activité forte (niveau II) :

amcinonide :	PENTICORT (pommade et crème)
desonide :	LOCATOP 0,1 % (crème)
diflucortolone :	NERISONE (pommade et crème)
	NERISONE gras (crème)
difluprednane :	EPITOPIC (crème)
fluocinolone :	SYNALAR 0,025 % (pommade et crème)
fluocinonide :	TOPSYNE APG 0,05 % (pommade)
	TOPSYNE 0,05 % (pommade)
	TOPSYNE 0,01 (pommade)
fluticasone :	FLIXOVATE (pommade et crème)
hydrocortisone :	EFFICORT HYDROPHILE 0,127 % (crème)
	EFFICORT LIPOPHILE 0,127 % (crème)
	LOCOÏD (pommade et crème)

Autres analogues de la vitamine D3 :

calcitriol :	SILKIS 3 µg/g
tacalcitol :	APSOR 4 µg/g (pommade)

Dérivés de la vitamine A (rétinoïde) :

tazarotène :	ZORAC 0,05 % et 0,1 % (gel)
--------------	-----------------------------

2.3.2 Dans le traitement du psoriasis du cuir chevelu

il s'agit des autres spécialités topiques indiquées dans le psoriasis dont la forme galénique est adaptée au cuir chevelu (lotions, gels et shampooing) :

Autres dermocorticoïdes d'activité forte (niveau II) :

- difluprednane : EPITOPIC 0,05, gel pour application locale
- fluocinolone : SYNALAR 0,01 %, solution pour application cutanée
- fluocinonide : TOPSYNE, solution pour application cutanée
- hydrocortisone : LOCOÏD, lotion et LOCOÏD émulsion pour application cutanée

Dermocorticoïdes d'activité très forte :

- clobétasol : DERMOVAL, gel
-
-
- CLOBEX, shampooing

Autres analogues de la vitamine D3 :

- tacalcitol : APSOR 4 µg/g, émulsion pour application cutanée

Association de dermocorticoïde d'activité forte (niveau II) et acide salicylique :

- bétaméthasone et acide salicylique : DIPROSALIC, lotion

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Dans l'indication du psoriasis du cuir chevelu, le laboratoire LEO Pharma n'a pas fourni de nouvelles données par rapport au dossier XAMIOL gel, examiné par la commission le 1^{er} avril 2009 (même produit, même indication, même laboratoire, seul le nom est différent). Les études fournies en 2009 et leurs conclusions étaient les suivantes :

- deux études d'efficacité, qui ont montré la supériorité de XAMIOL par rapport à chacun des 2 principes actifs utilisés seuls,
- une étude d'efficacité qui a montré la supériorité de XAMIOL sur DAIVONEX,
- une étude de tolérance qui a montré des effets indésirables de toute nature moins fréquents avec XAMIOL qu'avec le calcipotriol. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence entre XAMIOL et calcipotriol sur l'incidence des effets indésirables liés à l'utilisation d'un corticoïde au long cours.

Dans l'indication du psoriasis du corps, le laboratoire a fourni deux nouvelles études, présentées ci dessous.

Aucune étude ne compare la forme gel et la forme pommade.

3.1.1. Etude MBL 0202 INT

Il s'agit d'une étude d'efficacité, randomisée, en double aveugle, multicentrique, en 4 bras sur une durée de 8 semaines. Les patients étaient des adultes traités soit par DAIVOBET gel, soit par bétaméthasone soit par calcipotriol 50 µg/g, soit par du placebo (véhicule seul), à raison d'une application par jour.

La bétaméthasone, le calcipotriol et le placebo étaient préparés pour les besoins de l'étude sous une forme galénique non commercialisée, de gel à base de paraffine, identique à celle de DAIVOBET gel.

Le score utilisé pour mesurer le psoriasis à l'inclusion des patients était le score global de sévérité (GSS) du psoriasis sur une échelle en 6 points¹ sur les membres et le tronc. Les patients devaient être atteints de psoriasis au moins léger.

Le critère principal d'évaluation a été le pourcentage de patients avec une atteinte contrôlée à la 8^{ème} semaine d'étude (absence de symptômes cliniques ou symptômes très légers sur le GSS).

Les critères secondaires ont été :

- le pourcentage de patients avec une atteinte contrôlée (absence de symptômes cliniques ou symptômes très légers sur le GSS¹) évaluée par l'investigateur, à la 1^{ère}, 2^{ème} et la 6^{ème} semaine,
- le changement en valeur absolue du score de PASI² entre l'inclusion et les semaines 1, 2, 4, 6 et 8,

¹ Score global de sévérité du psoriasis (GSS) déterminé par le médecin, en 6 niveaux : absence de maladie/blanchiment (0), symptômes très légers (1), légers (2), modérés (3), sévères (4) ou très sévères (6). Ce score de mesure du psoriasis du cuir chevelu a été utilisé à l'inclusion des patients et comme critère d'efficacité.

² Psoriasis Area and Severity Index (PASI) : échelle clinique qui combine un score global de sévérité et la surface corporelle atteinte par le psoriasis, valeur maximale = 72.

- le changement en pourcentage du score de PASI entre l'inclusion et les semaines 1, 2, 4, 6 et 8,
- le pourcentage de patients avec une maladie contrôlée selon l'évaluation faite par le patient à la 1^{ère}, la 2^{ème}, la 4^{ème}, la 6^{ème} et la 8^{ème} semaines, sur une échelle de 5 niveaux.

Résultats :

Age moyen des patients : 51 ans.

A l'inclusion, 59 % des patients avaient un psoriasis modéré, 22,5% un psoriasis léger et 19% un psoriasis sévère ou très sévère.

Le nombre de patients sortis d'essai a été de 8% des patients dans le groupe DAIVOBET, de 6% dans le groupe bétaméthasone, de 7,6% dans le groupe calcipotriol et de 30% dans le groupe placebo.

Tableau 1 : Résultats étude MBL 0202 INT sur le critère principal (atteinte contrôlée à 8 semaines)

	DAIVOBET	bétaméthasone	calcipotriol	placebo
Nombre de patients avec une atteinte contrôlée/nombre de patients inclus (ITT)	44/162	14/83	9/79	0/40
% de patients avec une atteinte contrôlée	27,2	16,9	11,4	0
Odds ratio IC 95		2,40 * (1,11 – 5,20)	2,89** (1,31 – 6,38)	
p		0,027	<0,006	<0,001

* comparaison Daivobet vs bétaméthasone

** comparaison Daivobet vs calcipotriol

Sur le critère principal d'évaluation (pourcentage de patients dont le psoriasis a été contrôlé à 8 semaines) DAIVOBET a été plus efficace que la bétaméthasone (OR = 2,40 ; IC95 [1,11-5,20]), plus efficace que le calcipotriol (OR = 2,89 ; IC95 [1,31-6,38]) et que le placebo, sur des patients majoritairement atteints de psoriasis léger et modéré.

Sur tous les critères secondaires, DAIVOBET a été supérieur au calcipotriol et au placebo. Deux résultats peuvent être cités en particulier :

- Le pourcentage de patients avec une maladie contrôlée sur le GSS est moins important pour les formes les plus sévères : à la 8^{ème} semaine, 4/36 patients (11%) ayant un psoriasis sévère ou très sévère étaient contrôlés alors que 7/31 patients (22%) ayant un psoriasis léger et 33/95 patients (34%) ayant un psoriasis modéré étaient contrôlés. Cette faible efficacité pour les formes sévères et très sévères est en accord avec l'indication limitée aux psoriasis légers et modérés.
- La réduction du score de PASI à la 8^{ème} semaine a été de 55% avec DAIVOBET gel versus 49% sous bétaméthasone, 41% avec calcipotriol et 11% avec le placebo. La réduction du PASI est le critère le plus communément utilisé dans l'évaluation du psoriasis du corps.

3.1.2. Etude LEO 80185 G21

Il s'agit d'une étude canadienne d'efficacité, randomisée, en simple aveugle, multicentrique, en 3 bras sur une durée de 8 semaines. Les patients étaient des adultes traités soit par DAIVOBET gel, soit par du tacalcitol 4 µg/g en pommade (APSOR), soit par placebo

(véhicule seul), à la posologie d'une application par jour y compris dans le groupe calcipotriol pour lequel la posologie habituelle est de 2 applications par jour.
Après la période de traitement de 8 semaines, les patients contrôlés étaient suivis pendant une période d'observation de 8 semaines supplémentaires pendant lesquelles on surveillait l'apparition d'une rechute ou d'un rebond

Le score utilisé pour mesurer le psoriasis à l'inclusion des patients était le GSS¹ sur une échelle en 6 points sur les membres et le tronc. Les patients devaient être atteints de psoriasis au moins modéré.

Le critère principal d'évaluation a été le pourcentage de patients avec une atteinte contrôlée à la 8^{ème} semaine d'étude (absence de symptômes cliniques ou symptômes très légers sur le score global de sévérité¹).

Les critères secondaires ont été :

- le pourcentage de patients avec une atteinte contrôlée selon l'investigateur, à la 4^{ème} semaine,
- le changement en pourcentage du score de PASI entre l'inclusion et les semaines 4 et 8,
- le pourcentage de patients avec récurrence de psoriasis pendant l'étude et le délai de cette rechute (les rechutes étaient définies par une réduction d'au moins 50% de l'amélioration du PASI)
- le pourcentage de patients avec un rebond de la maladie (aggravation du psoriasis défini par un PASI de plus de 25% de sa valeur à l'inclusion)

Résultats :

Age moyen des patients : 51 ans.

A l'inclusion, 68 % des patients avaient un psoriasis modéré, 29,5% un psoriasis sévère et 2,2% un psoriasis très sévère.

Le nombre de patients sortis d'essai a été de 6,6 % des patients dans le groupe DAIVOBET, de 11,4 % dans le groupe tacalcitol et de 29,7 % dans le groupe placebo.

Tableau 2 : Résultats de l'étude LEO80185G21 sur le critère principal (atteinte contrôlée à 8 semaines)

	DAIVOBET	tacalcitol	placebo
Nombre de patients avec une atteinte contrôlée/nombre de patients inclus (ITT)	73/183	33/184	5/91
% de patients avec une atteinte contrôlée	39,9	17,9	5,5
Odds ratio		3,42 *	13,9**
IC 95		(2,05 – 5,70)	(4,99 – 38,7)
p		<0,001	<0,001

* comparaison Daivobet vs tacalcitol

** comparaison Daivobet vs placebo

Sur le critère principal d'évaluation (pourcentage de patients dont le psoriasis a été contrôlé à 8 semaines) DAIVOBET a été plus efficace que le tacalcitol (OR = 3,42 ; IC95 [2,05-5,70]), et que le placebo (OR = 13,9 ; IC95 [4,99-38,7]), sur des patients majoritairement atteints de psoriasis modéré ou sévère.

Sur tous les critères secondaires d'efficacité DAIVOBET a été supérieur au calcipotriol et au placebo. En particulier la réduction du score de PASI à la 8^{ème} semaine a été de 57% avec DAIVOBET gel versus 42% sous tacalcitol pommade.

Par ailleurs, pendant la période d'observation de 8 semaines, une récurrence a été observée chez 28 des 67 patients du groupe DAIVOBET (41%), chez 7 des 31 patients du groupe tacalcitol (22%) et chez 3 des 5 patients du groupe placebo (60%). Aucun rebond n'a eu lieu pendant les 8 semaines d'observation. Aucun test statistique n'a été effectué, les groupes suivis après l'arrêt du traitement n'étant pas comparables.

3.2. Tolérance

Au cours des études, la durée d'exposition au gel a été de courte durée, en moyenne de 7,6 semaines. L'effet indésirable le plus fréquent a été le prurit. Aucune différence n'a été retrouvée en termes d'événements indésirables entre les différents bras actifs des études. Aucun événement grave n'a été signalé.

Dans les études de tolérance au long cours (12 mois) effectuées d'une part avec XAMIOL gel dans le psoriasis du cuir chevelu et d'autre part avec DAIVOBET pommade, dans le psoriasis du corps, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre la spécialité et le calcipotriol sur l'incidence des effets indésirables liés à l'utilisation d'un corticoïde au long cours. Cependant, lors de ses précédents avis, la commission avait noté que ce type d'étude ne permettait pas d'éliminer la possibilité d'un effet indésirable qui ne soit pas fréquent.

Les données de pharmacovigilance avec DAIVOBET pommade et XAMIOL gel, d'après les PSUR et les études connues ne montrent pas de signal particulier en terme de tolérance.

3.3. Conclusion

L'efficacité de DAIVOBET gel a été plus grande que chacun des 2 principes actifs utilisés seuls sur le psoriasis léger à modéré du corps. Elle a été supérieure au tacalcitol dans le psoriasis du corps modéré à sévère.

Aucune étude comparative n'a été faite par rapport à DAIVOBET pommade.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, non infectieuse, non contagieuse et le plus souvent bénigne mais qui peut dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

DAIVOBET gel est un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de DAIVOBET gel sur le psoriasis du corps léger à modéré et du psoriasis du cuir chevelu, est important.

Cette spécialité doit préférentiellement être utilisée après échec d'un traitement topique en monothérapie.

Il existe des alternatives thérapeutiques locales n'ayant pas les effets indésirables des corticoïdes.

Le service médical rendu par DAIVOBET gel est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le psoriasis du cuir chevelu et dans le psoriasis en plaques du reste du corps, DAIVOBET gel n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la stratégie thérapeutique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les traitements du psoriasis dépendent non seulement de la gravité et de l'étendue des lésions, mais aussi des préjudices fonctionnel, esthétique, professionnel, 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.

L'hydratation cutanée est souvent associée aux traitements topiques qui représentent les traitements de première intention du psoriasis limité, en plaques. Il existe plusieurs classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3, les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A), et moins utilisés, le goudron de houille, l'anthraline et les kératolytiques. Les traitements systémiques s'adressent aux formes sévères de psoriasis. Il s'agit de la photothérapie, des rétinoïdes (parfois administrés en association avec la photothérapie), du méthotrexate, de la ciclosporine et des agents biologiques (étanercept, infliximab, adalimumab).

Les traitements topiques peuvent être utilisés seuls ou en association. Dans ce cadre, DAIVOBET gel, association fixe d'un dermocorticoïde et d'un analogue de la vitamine D3, peut être prescrit dans le traitement du psoriasis en plaques léger à modéré et ne dépassant pas 30% de la surface corporelle et dans le psoriasis du cuir chevelu modéré ou sévère. Dans le psoriasis du cuir chevelu comme dans le psoriasis du corps, DAIVOBET sera préférentiellement utilisé après un échec d'un traitement local en monothérapie (en particulier par un dermocorticoïde).

Dans le psoriasis du corps, la durée recommandée de traitement par DAIVOBET est de 8 semaines. Dans le psoriasis du cuir chevelu, elle est de 4 semaines. Après cette période, en l'absence de blanchiment, le traitement d'attaque peut être prolongé sous surveillance médicale. Après blanchiment, DAIVOBET sera relayé par un traitement d'entretien. En cas d'échec, un autre traitement doit être envisagé. Dans le traitement d'entretien au long cours, DAIVOBET est susceptible d'entraîner les effets indésirables des corticoïdes et son efficacité est mal démontrée.

La forme pommade de DAIVOBET est plus adaptée aux plaques épaisses et très sèches du fait de l'effet occlusif et émollient de l'excipient. La forme gel plus facile à étaler est adaptée aux plaques moins infiltrées et peu épaisses ainsi qu'à l'application sur le cuir chevelu et les zones pileuses comme la face antérieure du thorax chez l'homme.

4.4. Population cible

Le nombre de patients devant être traités pour un psoriasis du cuir chevelu modéré ou sévère a été estimé par la commission de la Transparence dans son avis du 1^{er} avril 2009 sur XAMIOL, il serait compris dans une fourchette allant de 170.000 à 350. 000 personnes.

Le nombre de patients devant être traités pour un psoriasis du corps léger à modéré peut être estimé de la manière suivante. Selon les données de prévalence retrouvées dans la littérature^{3,4,5}, le psoriasis atteindrait 1,5 à 3% de la population générale. Environ 90% de ces patients auraient plus de 18 ans et 85% d'entre eux auraient un psoriasis en plaques.

Il faut exclure les patients ayant un psoriasis limité aux plis ou aux ongles ou ayant une atteinte de la surface corporelle supérieure à 30% ou un psoriasis sévère, soit de l'ordre de 10% des cas.

Le nombre de patients devant être traités pour un psoriasis du corps léger à modéré serait donc compris dans une fourchette de l'ordre de 592.000 à 1.184.000 patients.

La population cible de DAIVOBET gel est constituée à la fois des individus ayant un psoriasis modéré ou sévère du cuir chevelu et de ceux ayant un psoriasis du corps léger à modéré. On peut estimer que dans plus de la moitié des cas, ces populations se recouvrent. La population cible de DAIVOBET gel peut donc être estimée entre 670 000 et 1.350.000 personnes.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

³ Gelfand J.M. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom, a population-based study. Arch Dermatol ; déc 2005 ; V14 ; 1537-41

⁴ CPMP guideline on clinical investigation of medicinal product indicated for the treatment of psoriasis (2004)

⁵ Guilhou JJ et Bessis D. Psoriasis : diagnostic et étiopathogénie, Encyclopédie Médico-chirurgicale (2002) 98-190 A-10