



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 mai 2007

DAIVOBET 50 µg/0,5mg/g, pommade
tube de 60g (CIP : 360 826-8)

LEO Pharma

calcipotriol / bétaméthasone

Liste I

Date de l'AMM : 12 février 2003, modifiée le 15 juin 2006 (extension d'indication)

Motif de la demande : inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et au collectivités dans l'extension d'indication.

Ancienne indication : Traitement topique initial du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), relevant d'un traitement topique.

Nouvelle indication du 15 juin 2006 : Traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), relevant d'un traitement topique.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

calcipotriol / bétaméthasone

1.2. Indication

Ancienne indication

Traitement topique initial du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), relevant d'un traitement topique.

Nouveau libellé d'indication incluant l'extension d'indication au-delà de 4 semaines

Traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), relevant d'un traitement topique.

1.3. Posologie

DAIVOBET doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée recommandée de traitement est de 4 semaines.

Après cette période, le traitement par DAIVOBET peut être répété sous surveillance médicale. La dose maximum journalière ne doit pas dépasser 15 g, la dose maximum par semaine ne doit pas dépasser 100 g. Ne pas appliquer sur plus de 30 % de la surface corporelle.

L'utilisation de ce produit n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

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

Les principes actifs de DAIVOBET sont présents dans d'autres spécialités sous forme non associée.

Il n'existe pas d'autres associations fixes de plusieurs principes actifs dans le traitement topique du psoriasis.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dermocorticoïdes d'activité forte (niveau II) :

amcinomide :	PENTICORT (pommade et crème)
bétaméthasone :	BETNEVAL (pommade et crème)
	DIPROSONE 0,05 % (pommade et crème)
desonide :	LOCATOP 0,1 % (crème)
difluocortolone :	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)

Analogues de la vitamine D3 :

calcipotriol : DAIVONEX 50 µg/g
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)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES
--

3.1. Etudes d'efficacité et de tolérance

Le laboratoire a fourni deux études d'efficacité et de tolérance à l'appui de sa demande.

3.1.1. Utilisation de DAIVONEX en association à DAIVOBET à la suite du traitement initial du psoriasis vulgaire¹

Cette étude, dont le schéma thérapeutique en alternance 5 jours/2 jours n'est pas cité dans le RCP, n'a pas été prise en compte par la Commission de la Transparence.

3.1.2. Etude de tolérance pendant 52 semaines de DAIVOBET dans le traitement du psoriasis vulgaire²

L'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme de DAIVOBET selon différents schémas d'administration.

Cette étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, a comparé 3 groupes de patients. Tous les patients étaient traités initialement par DAIVOBET pendant 4 semaines. Puis selon la randomisation, ils pouvaient recevoir à la posologie d'une application par jour, à la demande, l'un des traitements suivant :

- DAIVOBET en continu pendant les 48 semaines (groupe 1),
- DAIVONEX pendant 4 semaines, puis DAIVOBET pendant 4 semaines en répétant cette séquence jusqu'à 48 semaines (groupe 2),
- DAIVONEX pendant 48 semaines (groupe 3).

Cette étude a porté sur 634 patients adultes ayant un psoriasis de niveau de gravité au moins modéré s'étendant sur 10% à 30% de la surface corporelle, sur le tronc ou les membres.

Résultats sur les critères de jugement principaux (tolérance) :

Les critères de jugement principaux étaient :

- le pourcentage de patients ayant eu des effets indésirables imputables au traitement,

¹ White S, Vender R, Thaçi D, et al. Use of calcipotriol cream (Daivonex®/Dovonex® cream) following acute treatment of psoriasis vulgaris with the calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet®/Dovobet®). A randomized, parallel-group clinical trial. Am. J Clin Dermatol 2006 ; 7 : 177-184.

² Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet®/Daivobet®/Taclonex®) in the treatment of psoriasis vulgaris. Br. J. Dermatol 2006 ; 154 : 1155-1160

- le pourcentage de patients ayant eu des événements indésirables habituellement liés aux corticoïdes locaux, dont l'imputabilité au traitement était au moins possible.

Le pourcentage de patients ayant eu des effets indésirables imputables au traitement a été de 21,7% (45/212) dans le groupe 1 (DAIVOBET en continu pendant 52 semaines), de 29,6% (63/213) dans le groupe 2 (alternance DAIVOBET 4 semaines et DAIVONEX 4 semaines) et de 37,9% (78/209) dans le groupe 3 (DAIVOBET 4 semaines suivi de DAIVONEX 48 semaines). La comparaison entre les groupes a montré un pourcentage d'effets indésirables imputables au traitement dans le groupe 1 significativement inférieur (DAIVOBET 52 semaines) à celui du groupe 3 (DAIVOBET 4 semaines suivi de DAIVONEX 48 semaines) ($p < 0,001$).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : brûlures, démangeaisons et érythème.

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable habituellement lié aux corticoïdes locaux dont l'imputabilité au traitement était au moins possible, a été de 4,8% (10/212) dans le groupe 1 (DAIVOBET en continu pendant 52 semaines), de 2,8 % (6/213) dans le groupe 2 (alternance DAIVOBET 4 semaines et DAIVONEX 4 semaines) et de 2,9% (6/209) patients dans le groupe 3 (DAIVOBET 4 semaines suivi de DAIVONEX 48 semaines). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les trois groupes de traitement sur le risque de survenue d'effets indésirables liés à un traitement corticoïde local au long cours.

Ces effets ont été : atrophie cutanée, dépigmentation, folliculite, ecchymose et purpura.

Commentaires :

Les effets indésirables les plus fréquents, brûlures, démangeaisons et érythème peuvent être aussi bien des signes de psoriasis que des effets indésirables du produit. Ils sont de moindre sévérité que les effets indésirables locaux des corticoïdes qui ne sont pas tous réversibles.

Résultats sur les critères de jugement secondaires (efficacité) :

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- Le pourcentage de visites où le résultat de l'évaluation était jugé satisfaisant par l'investigateur. L'effet du traitement était évalué par un score d'évaluation globale de la sévérité sur une échelle en 6 points. Pour que le résultat soit considéré comme satisfaisant, le score devait être compris entre 0 et 2.
- L'évaluation globale du traitement par le patient.

Le pourcentage médian de visites où le résultat de l'évaluation était jugé satisfaisant par l'investigateur a été de 84% dans le groupe 1 (DAIVOBET 52 semaines), de 75% dans le groupe 2 (alternance DAIVOBET 4 semaines et DAIVONEX 4 semaines) et de 70% dans le groupe 3 (DAIVOBET 4 semaines suivi de DAIVONEX 48 semaines). La comparaison entre les groupes a montré un pourcentage de visites où le résultat de l'évaluation était jugé satisfaisant par l'investigateur significativement supérieur dans le groupe 1 (DAIVOBET 52 semaines) à celui du groupe 3 (DAIVOBET 4 semaines suivi de DAIVONEX 48 semaines) ($p = 0,025$).

La comparaison des résultats en termes d'évaluation globale du traitement par le patient ne montre pas de différence significative entre les groupes.

Commentaires : l'efficacité a été montrée sur un seul des 2 critères secondaires étudiés (le pourcentage de visites où le résultat de l'évaluation était jugé satisfaisant. Ce critère ne prend pas en compte l'étendue des lésions, au contraire du PASI qui est le critère de jugement habituel.

3.2. Conclusion

Cette étude a montré que DAIVOBET, administré à la demande pendant 52 semaines, a induit moins d'effets indésirables (de tout type) qu'un traitement par DAIVOBET pendant 4 semaines, suivi d'un traitement par DAIVONEX selon les mêmes modalités pendant 48 semaines.

La Commission de la Transparence prend note des résultats favorables observés avec DAIVOBET dans l'étude de tolérance sur 52 semaines fournie par le laboratoire. Toutefois, elle rappelle que ce type d'essai n'est pas le plus approprié pour démontrer la bonne tolérance de ce médicament.

De plus, l'évaluation en termes d'efficacité de DAIVOBET administré au long cours par rapport à DAIVONEX ne repose que sur l'analyse de critères secondaires.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu dans l'extension d'indication

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, non infectieuse, non contagieuse et le plus souvent bénigne, qui peut avoir dans certaines de ses formes un retentissement psycho-social important.

DAIVOBET entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de DAIVOBET est moyen au delà de 4 semaines de traitement.

DAIVOBET est un traitement de première intention.

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

Le service médical rendu par cette spécialité, dans un usage répété au delà de 4 semaines de traitement et dans le respect du bon usage, est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu dans l'extension d'indication

Dans une situation de traitement prolongé au delà de 4 semaines, DAIVOBET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à DAIVONEX.

La commission rappelle qu'en traitement initial du psoriasis limité à 4 semaines, « DAIVOBET apporte une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau IV (mineure) en termes d'efficacité, de rapidité d'action, et de réduction des effets indésirables vis à vis des comparateurs utilisés dans les essais cliniques (calcipotriol, bétaméthasone et tacalcitol) ».

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, et les kératolytiques.

En première intention, les traitements topiques peuvent être utilisés seuls ou en association. Dans ce cadre, DAIVOBET, association fixe d'un dermocorticoïde et d'un analogue de la vitamine D3, peut être prescrit dans le traitement du psoriasis en plaques ne dépassant pas 30% de la surface corporelle. Il ne doit pas être appliqué sur le visage ni au niveau des plis ni sur le cuir chevelu.

La durée recommandée de traitement par DAIVOBET 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.

4.4. Population cible

La population cible n'est pas modifiée par l'allongement de la durée du traitement.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et au collectivités dans la nouvelle indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté à la posologie.

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %