

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis
3 juin 2015**

DAIVOBET 50 µg/0,5 mg/g, gel applicateur

60 g en cartouche (polypropylène) avec applicateur (plastique) (CIP : 34009 279 460 7 3)

Laboratoire LEO PHARMA

DCI	Calcipotriol/bétaméthasone dipropionate
Code ATC (2013)	D05AX52 (Autres médicaments contre le psoriasis à usage topique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">• « Traitements topiques du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes »• « Traitements topiques des plaques de psoriasis vulgaire léger à modéré en dehors du cuir chevelu chez les adultes. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Date initiale (Procédure décentralisée) : 30/10/2008 (rapporteur : Danemark)</p> <p>Modification d'AMM : 11/03/2015 (nouvelle présentation)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013	
	D	Médicaments dermatologiques
	D05	Médicaments contre le psoriasis
	D05A	Médicaments contre le psoriasis à usage topique
	D05AX	Autres médicaments contre le psoriasis à usage topique
	D05AX52	Calcipotriol, associations

02 CONTEXTE

Il s'agit de la mise à disposition d'une nouvelle présentation de DAIVOBET Gel contenant un système d'application qui permet d'administrer le produit en doses homogènes sans toucher les plaques de psoriasis.

Dans son avis du 16/06/2010, la Commission a considéré que le SMR de DAIVOBET gel était important dans les indications de l'AMM et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie thérapeutique. Ceci a été confirmé lors du renouvellement de l'inscription de cette spécialité (avis de la Commission du 23/04/2014).

Le calcipotriol est un analogue de la vitamine D. Les données *in vitro* suggèrent que le calcipotriol induit la différenciation et inhibe la prolifération des kératinocytes. C'est le mécanisme proposé pour expliquer ses effets dans le psoriasis.

Par ailleurs, comme les autres corticoïdes topiques, le dipropionate de bétaméthasone a des propriétés anti-inflammatoires, anti-prurigineuses, vasoconstrictrices et immunsuppressives, sans cependant d'action curative démontrée. De manière générale, le mécanisme d'action de l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes topiques n'est pas complètement connu.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

04 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

« DAIVOBET gel doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines pour le cuir chevelu et de 8 semaines en dehors du cuir chevelu. S'il est nécessaire de continuer ou de reprendre le traitement après cette période, le traitement doit être poursuivi après avis médical et sous surveillance médicale régulière.

Lors de l'utilisation de produits contenant du calcipotriol, la dose maximale journalière ne doit pas dépasser 15 g. La surface corporelle traitée par des produits contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 30 % (voir rubrique 4.4 du RCP).

Si utilisé sur le cuir chevelu

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

Populations spéciales

Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité et l'efficacité de DAIVOBET gel chez des patients avec une insuffisance rénale sévère ou des troubles hépatiques sévères n'ont pas été évaluées. [...]

Mode d'administration

DAIVOBET gel ne doit pas être appliqué directement sur le visage ou les yeux. Pour avoir un effet optimal, il n'est pas recommandé de prendre de douche ou de bain, ou de se laver les cheveux en cas d'application sur le cuir chevelu, immédiatement après l'application de DAIVOBET gel. DAIVOBET gel doit rester sur la peau pendant la nuit ou pendant la journée.

Utilisation de l'applicateur

Avant la première utilisation de l'applicateur, la cartouche et la tête de l'applicateur doivent être assemblées.

Après l'amorçage, chaque pression délivre 0,05 g de gel.

Daivobet gel est appliqué sur les lésions à l'aide de l'applicateur. En cas de contact du gel sur les doigts, se laver les mains après l'utilisation de Daivobet. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau de sévérité très variable, touchant environ 2% de la population française. Il se présente sous des phénotypes multiples et peut-être localisé (plis cutanés, paumes, plantes) ou généralisé.

Le psoriasis en plaques chronique constitue environ 90% des cas de psoriasis. Il est caractérisé par des plaques érythémato-squameuses pouvant affecter toutes les parties du corps. Les localisations les plus fréquentes sont les genoux, les coudes, le bas du dos et le cuir chevelu.

¹Mason A, Mason J, Cork M, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: an abridged Cochrane systematic review. J Am Acad Dermatol 2013;69:799-807.

²National Clinical Guideline Centre. National Institute for Health and Clinical Excellence. Assessment and management of psoriasis. October 2012.

³-Thorneloe RJ, Bundy C, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Cordingley L. Adherence to medication in patients with psoriasis: a systematic literature review. Br J Dermatol 2013;168:20-31.

Le psoriasis dans ses localisations cutanées est une dermatose inflammatoire chronique, non infectieuse, non contagieuse et le plus souvent bénigne mais qui peut avoir un retentissement psychosocial grave dans ses formes sévères : isolation sociale, stigmatisation et peur de la réaction d'autrui, entre autres.

Les traitements topiques du psoriasis incluent les analogues de la vitamine D, les corticostéroïdes, l'acide salicylique et les rétinoïdes. Ils constituent un traitement purement symptomatique, la guérison définitive de la maladie n'étant pas possible avec les traitements disponibles actuellement.

DAIVOBET Gel, association fixe d'un analogue de la vitamine D et un corticostéroïde, est préférentiellement utilisé après échec d'un traitement local en monothérapie à base d'un dermocorticoïde d'activité forte. Après blanchiment, DAIVOBET Gel est relayé par un traitement d'entretien.

Les traitements topiques du psoriasis ont une efficacité et rapidité d'action variables et ne sont pas dépourvus d'effets indésirables importants. De plus, ils peuvent être associés à une observance sous-optimale, dont la prévalence et les facteurs déterminants sont nombreux et variables selon la population et l'individu.

Ainsi, le besoin dans le traitement topique du psoriasis est de disposer de traitements plus efficaces, mieux tolérés et avec une rapidité d'action optimisée. Les facteurs déterminants de l'observance de ces traitements doivent être mieux étudiés et caractérisés afin de développer des stratégies permettant de l'optimiser.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de DAIVOBET gel applicateur sont les autres spécialités à base de calcipotriol et bétaméthasone dipropionate en association fixe, destinées à une utilisation topique.

NOM (DCI)	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Pris en charge
DAIVOBET pommade, 50 µg/0,5 mg/g, tube de 60 g <i>Leo Pharma</i>	Traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire) relevant d'un traitement topique chez les adultes	23/04/2014 Renouvellement	Important	IV jusqu'à 4 semaines, vis à vis des comparateurs utilisés dans les essais cliniques (calcipotriol, bétaméthasone et tacalcitol) V au-delà de 4 semaines, vis-à-vis de DAIVONEX	Oui
DAIVOBET gel 50 µg/0,5 mg/g, tube de 60 g <i>Leo Pharma</i>	Traitement topique des plaques de psoriasis vulgaire léger à modéré en dehors du cuir chevelu chez les adultes Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes	23/04/2014 Renouvellement	Important	V (dans la stratégie thérapeutique)	Oui
XAMIOL gel, 50 µg/0,5 mg/g, flacon de 60 g <i>Leo Pharma</i>	Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes	23/04/2014 Renouvellement	Important	V (dans la stratégie thérapeutique)	Oui

Les préparations topiques à base de corticostéroïdes, de dérivés de la vitamine A et d'analogues de la vitamine D3 sont aussi des comparateurs pertinents.

06.1 Autres technologies

Sans objet

► Conclusion

DAIVOBET gel est le comparateur cliniquement pertinent car ses indications sont identiques à celles de DAIVOBET gel Applicateur.

Les autres comparateurs cités sont aussi pertinents dans les indications communes à celles de DAIVOBET gel Applicateur.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	AMM	Indications et condition(s) particulières
USA	09/05/2008		
Canada	06/11/2008		
Autriche	08/03/2012		
	18/08/2014 (nouvelle présentation Applicateur)		
Belgique	16/09/2008		
Bulgarie	22/03/2012		
Chypre	En cours d'évaluation		
République Tchèque	21/12/2011		
Danemark	22/09/2008		
	22/08/2014 (nouvelle présentation Applicateur)		
Estonie	31/01/2012		
	29/09/2014 (nouvelle présentation Applicateur)		
Finlande	30/09/2008		
	05/09/2014 (nouvelle présentation Applicateur)		
Allemagne	08/12/2008		
	17/09/2014 (nouvelle présentation Applicateur)		
Grèce	23/02/2009		
Hongrie	03/04/2012		
Islande	04/11/2008		
Irlande	12/09/2008		
Italie	21/07/2009		
Lettonie	02/02/2012		
Lituanie	14/02/2012		
Luxembourg	16/01/2009		
Malte	16/01/2012		
Pays-Bas	16/09/2008		
Norvège	02/06/2009		
	23/07/2014 (nouvelle présentation Applicateur)		
Pologne	22/02/2012		
	17/11/2014 (nouvelle présentation Applicateur)		
Portugal	20/10/2008		
Roumanie	30/03/2012		
Slovénie	20/11/2012		
Slovaquie	20/12/2011		
Espagne	29/10/2008		
Suède	19/09/2008		
Royaume-Uni	25/09/2008		
	18/07/2014 (nouvelle présentation Applicateur)		

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Espagne		
Danemark	Oui	
Pays-Bas		Identique

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire n'a déposé aucune nouvelle donnée d'efficacité ou de tolérance avec sa demande, autres que celles déjà évaluées par la Commission sur DAIVOBET Gel (sans applicateur).

08.1 Résumé & discussion

DAIVOBET Gel applicateur est une nouvelle forme de présentation de la spécialité DAIVOBET Gel déjà remboursable, disposant d'un nouveau système applicateur permettant d'administrer le produit en doses homogènes sans toucher directement avec les mains les plaques de psoriasis du cuir chevelu et du reste du corps. De ce fait, DAIVOBET 50 µg/0,5 mg/g gel applicateur présente un intérêt théorique en termes d'application grâce à son dispositif de dispensation.

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique à l'appui de sa demande. En particulier, il n'y a pas de donnée permettant d'apprécier l'avantage de la nouvelle présentation par rapport à la présentation existante en termes d'observance et des résultats cliniques. En effet, une commodité d'emploi améliorée n'est pas à elle seule une garantie d'une meilleure observance, cette dernière étant de nature multifactorielle³ (facteurs psychosociaux, efficacité, tolérance, relation patient/médecin...).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE²

Les traitements du psoriasis dépendent non seulement de la gravité et de l'étendue des lésions, mais aussi des préjudices fonctionnels, esthétiques, professionnels, relationnels, 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 (avec ou sans applicateur), 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 gel 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 gel 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 gel 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 gel

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.

► Place de DAIVOBET Gel avec applicateur dans la stratégie thérapeutique

La place de DAIVOBET Gel applicateur dans le traitement du psoriasis est la même que celle de DAIVOBET Gel (sans applicateur), soit en deuxième intention, après un échec d'un traitement local en monothérapie (en particulier par un dermocorticoïde).

DAIVOBE 50 µg/0,5 mg/g gel applicateur présente un intérêt théorique en termes d'application grâce à son dispositif de dispensation.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- Le psoriasis dans ses localisations cutanées est une dermatose inflammatoire chronique, non infectieuse, non contagieuse et le plus souvent bénigne mais qui peut avoir un retentissement psychosocial grave dans ses formes sévères.
- Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important
- Cette spécialité est un traitement symptomatique.
- Cette spécialité doit préférentiellement être utilisée après l'échec d'un traitement local en monothérapie.
- Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DAIVOBET gel Applicateur est important dans les indications de l'AMM.

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

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

DAIVOBE gel Applicateur n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) par rapport à DAIVOBET gel sans Applicateur.

010.3 Population cible

La population cible de DAIVOBET gel a été estimé par la Commission dans son avis du 16 juin 2010⁴ elle était comprise entre 670 000 et 1 350 000 patients.

⁴HAS [internet]. Avis d'inscription DAIVOBET 50 µg/0,5 mg/g, gel [Emis le 16/06/2010, consulté le 13/05/2015]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/daivobet_ct-8226.pdf

En tenant compte d'une croissance de la population française de +2,63% entre 2010 et 2015⁵; avec une structure de la population par tranche d'âge similaire, le nombre de patients pouvant bénéficier de DAIVOBET gel serait compris entre 687 621 et 1 385 505.

Estimation

Le nombre de patients pouvant bénéficier de DAIVOBET gel applicateur devrait être compris entre 700 000 et 1 400 000.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁵Insee [internet]. Évolution de la population.[Consulté en Mai 2015] Disponible sur : http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=0&ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillées/bilan-demo/pop_age3.htm