

AVIS DE LA COMMISSION

24 avril 2002

PANRETIN 0,1 %, gel

Laboratoires ELAN PHARMA

alitretinoïne

Liste I

Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM : 11 juillet 2001

Motif de la demande : inscription Collectivités

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

alitrétinoï ne

1.2 Originalité

Traitement topique des lésions cutanées chez les patients atteints d'un sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA

1.3 Indication

Traitement topique des lésions cutanées chez les patients atteints d'un sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA lorsque :

- les lésions ne sont pas ulcérées ou lymphoedémateuses
- le traitement du SK viscéral n'est pas nécessaire
- les lésions ne s'améliorent pas sous traitement antirétroviral systémique
- la radiothérapie ou la chimiothérapie n'est pas appropriée

1.4 Posologie :

Le traitement par Panretin ne sera instauré et maintenu que par des spécialistes expérimentés dans la prise en charge des patients ayant un sarcome de Kaposi .

Chez l'homme

Les patients doivent appliquer Panretin gel sur les lésions cutanées du sarcome de Kaposi en utilisant une quantité suffisante de gel de manière à ce que chaque lésion soit recouverte d'une couche épaisse.

Les patients doivent se laver les mains avant et après chaque application ; il n'est pas nécessaire de porter des gants. Il convient de laisser sécher le gel pendant trois à cinq minutes avant de remettre un vêtement. Les pansements occlusifs sont à éviter.

L'application du gel sur la peau saine autour des lésions devrait être évitée.

Le gel ne doit pas être appliqué près des yeux ou des muqueuses

Il convient de respecter un délai minimum de trois heures après chaque application avant de prendre une douche ou un bain.

Fréquence d'application :

Les patients doivent appliquer Panretin gel deux fois par jour sur les lésions cutanées du sarcome de Kaposi. La fréquence d'application peut être augmentée jusqu'à trois ou quatre fois par jour selon la tolérance individuelle de chaque lésion, en respectant un intervalle d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose.

La fréquence d'application doit être ajustée de manière indépendante pour chaque lésion. En cas de survenue d'une irritation importante du site d'application, la fréquence d'application peut être réduite comme il est décrit ci-après.

Il n'existe pas de donnée sur l'efficacité de Panretin gel appliqué moins fréquemment que deux fois par jour.

L'irritation locale peut être classée selon l'échelle à cinq points présentée dans le Tableau 1. Les recommandations relatives aux ajustements du traitement dues à la toxicité locale sont spécifiées dans le Tableau 2.

Tableau 1 : Classification de l'irritation locale du derme

| DEGRE | DEFINITION DES SIGNES CLINIQUES |
|---------------------|---|
| 0 = Pas de réaction | Aucune |
| 1 = Légère | Erythème net (rose à rouge) |
| 2 = Modérée | Augmentation de l'intensité de l'érythème, œdème possible |
| 3 = Sévère | Erythème très vif, avec œdème, avec ou sans vésicules |
| 4 = Très sévère | Erythème intense, tuméfaction et œdème avec ou sans phlyctènes et nécrose |

Tableau 2 : ajustements recommandés pour limiter la toxicité du traitement

| IRRITATION DERMIQUE LOCALE (Classée selon le Tableau I) | AJUSTEMENTS DU TRAITEMENT |
|--|--|
| Degré 0, 1 ou 2 | Aucune action nécessaire à l'exception d'une surveillance rapprochée. |
| Degré 3 | La fréquence d'application pour cette lésion doit être réduite ou le traitement interrompu. Lorsque l'irritation locale s'améliore jusqu'au degré 0 ou 1, le traitement peut être repris à la posologie de deux fois par jour, en augmentant la fréquence toutes les deux semaines, en fonction de la tolérance. |
| Degré 4 | Comme pour l'irritation de degré 3. Cependant, le traitement ne doit pas être requis en cas de toxicité de degré 4 survenue pour une fréquence d'application inférieure à deux fois par jour. |

Durée d'application

Il est recommandé d'appliquer Panretin gel sur les lésions pendant une période initiale allant jusqu'à 12 semaines

Pour les lésions ayant répondu au traitement au cours de cette période, l'application peut être poursuivie sous réserve que la réponse s'améliore ou reste stable et que le médicament continue à être toléré. Le temps estimé pour que les lésions avec une réponse partielle, développent une réponse clinique complète est de 168 jours.

En cas de survenue d'une réponse complète d'une lésion, l'application du gel doit être arrêtée.

Chez la femme

La sécurité et l'efficacité chez la femme n'ont pas été établis en raison de données cliniques succinctes.

Le sarcome de kaposi associé au SIDA est rare chez la femme.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC

| | | |
|----|---|---------------------------------------|
| L | : | Antinéoplasiques et immunomodulateurs |
| 01 | : | Antinéoplasiques |
| X | : | Autres antinéoplasiques |
| X | : | Autres antinéoplasiques |
| 22 | : | Alitrétinoï ne |

2.3 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.3.1 Médicaments de comparaison (traitements locaux)

Il n'existe pas de médicament comparable sous forme topique.

Il existe des alternatives non médicamenteuses (radiothérapie-cryothérapie-chirurgie - laser ...)

2.4 Médicaments à même visée thérapeutique

(traitement de première et/ou deuxième intention) :

Médicaments cytotoxiques utilisés seuls ou en association (adriamycine, bléomycine, vinblastine, vincristine), les interférons α (ROFERON, INTRONA), les préparations liposomales de daunorubicine (DAUNOXOME) et de doxorubicine (CAELYX) et paclitaxel (PAXENE).

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1 Efficacité

Le dossier clinique comporte deux études cliniques versus placebo.

Etude 1 :

Nombre de patients = 268 : alitrétinoïne (134) versus excipient (134) en l'absence de traitement local depuis 60 jours et de traitement systémique depuis 30 jours

Durée de traitement : 12 semaines

Posologie : une application 3 fois à 4 fois par jour

Critère de jugement : réponse globale (partielle et complète) évaluée sur 6 lésions cibles (notamment taille et affaissement des lésions)

Etude 2

Nombre de patients = 134 : alitrétinoïne (62) versus excipient (72) en l'absence de traitement local depuis 60 jours et de traitement systémique depuis 30 jours

Durée de traitement : 12 semaines

Posologie : une application 2 fois par jour

Critère de jugement : réponse partielle ou complète évaluée sur 6 lésions cibles (notamment taille et affaissement des lésions)

Résultats : pourcentage de patients avec réponse globale et autres critères secondaires

| Réponses (%) | Etude 1 | | Etude 2 | |
|---------------------------|---------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------------|
| | alitrétinoïne ¹ n = 134 | Excipient n = 134 | alitrétinoïne ² n = 62 | Excipient n = 72 |
| Réponse partielle | 34,3 | 17,9 | 35,5 | 6,9 |
| Maladie stable | 50,0 | 59,0 | 43,5 | 58,3 |
| Progression de la maladie | 14,9 | 23,1 | 19,4 | 34,7 |
| Réponse globale | 35,1 | 17,9 (S) | 37,1 | 6,9 (S) |

1. une application trois fois ou 4 fois par jour pouvant être modifiée en fonction des effets indésirables

2. une application deux fois par jour pouvant être modifiée en fonction des effets indésirables

Dans les deux études, le nombre de réponse complète est extrêmement limité (1 patient dans chaque étude).

3.2 Effets indésirables

69 % des patients ont rapporté des effets indésirables au niveau du site d'application :

- éruptions (érythème, et œdème) : 45 %
- prurit : 13%
- dermatites exfoliantes : 11 %

Cette toxicité dépend de la dose et pourrait être plus marquée en cas de longue durée.

Les effets indésirables sont comparables à ceux observés avec d'autres rétinoïdes topiques.

3.3 Conclusion

L'efficacité est faible, la tolérance locale est médiocre.

Les études cliniques n'ont pas permis d'apprécier :

- l'effet spécifique des traitements antirétroviraux
- les résultats et la tolérance en cas d'un nombre de lésions supérieur à 6.

4.1 Service médical rendu

Le sarcome de Kaposi est une maladie grave, responsable d'une morbidité importante et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

L'efficacité est supérieure au placebo mais elle est très inférieure aux alternatives (données bibliographiques). Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Il s'agit d'un traitement palliatif.

Dans le traitement du sarcome de Kaposi, il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de 2^{ème} intention.

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.

4.2 Amélioration du service médical rendu

En l'absence d'étude comparative, il est difficile de situer la place de ce gel par rapport aux traitements locaux (non médicamenteux).

Compte tenu de :

- sa moindre efficacité par rapport au traitement local non médicamenteux de référence: 35% versus 80% habituellement observé avec la radiothérapie
- sa tolérance médiocre
- l'absence d'autre traitement topique médicamenteux

alitrétinoïne gel (PANRETIN) représente, dans le traitement des lésions cutanées isolées du sarcome de Kaposi associé au SIDA, une amélioration du service médical rendu modeste (niveau III) dans la population limitée aux patients de plus de 18 ans qui ne peuvent pas être pris en charge par les autres traitements locaux en particulier la radiothérapie.

4.3 Stratégie thérapeutique recommandée

Dans le sarcome de Kaposi, les facteurs pronostiques essentiels sont :

- le statut immunitaire (nombre de CD4)
- le stade de la maladie : nombre et répartition topographique des lésions cutanées isolées, extension des lésions, existence d'œdème, atteinte muqueuse extensive, atteinte viscérale symptomatique, antécédents d'infections opportunistes,

ces facteurs conditionnent la prise en charge thérapeutique.

Les lésions cutanées isolées peuvent être traitées par des traitements locaux : radiothérapie, laser ou cryothérapie

4.4 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM sous réserve d'une demande d'inscription de cette spécialité sur la liste des médicaments remboursables.

Conditionnement

Le tube de 60 g est adapté aux conditions de prescription.