HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
9 janvier 2013

DAIVONEX 50 µg/g, pommade
tube de 30 g (CIP : 34009 335 012-0 4)
tube de 120 g (CIP : 34009 356 348-8 7)
DAIVONEX 50 µg/g, crème
tube de 30 g (CIP: 34009 338 982-0 5)
tube de 120 g (CIP : 34009 356 349-4 8)
DAIVONEX 50 µg/ml, solution pour cuir chevelu
flacon de 120 ml (CIP: 34009 363 418-8 3)
flacon de 60 ml (CIP : 34009 341 192-7 9)

Laboratoire LEO PHARMA

DCI	calcipotriol
Code ATC (2012)	D05AX02 (Antipsoriasique à usage topique)
Motif de l'examen	**Radiation**
Liste(s) concernée(s)	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	**Pommade et crème :** **« Traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire) affectant jusqu'à 40% de la surface corporelle.** **Le calcipotriol crème et pommade peut être associé utilement aux corticoïdes locaux, et dans les formes de psoriasis plus étendus, à la photothérapie, la ciclosporine ou l'acitrétine, en respectant la dose maximale de 100 g de crème par semaine et, en l'appliquant sur une surface corporelle inférieure à 40%.** **Solution pour cuir chevelu :** **Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (nationale)	Date initiale (procédure d'octroi) ;
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Conditions actuelles de prise en charge	Sécurité Sociale : taux 65% Collectivités

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de radiation suite à un arrêt de commercialisation.
Cet arrêt est déjà effectif pour les formes pommade et lotion (février 2008 pour la pommade et avril 2011 pour la lotion). La date d'arrêt de commercialisation des formes crème n'est pas encore prévue.
Le laboratoire explique cette décision par la baisse des chiffres de vente de l'ensemble des formes de DAIVONEX.
En l'absence d'alternative à base de calcipotriol seul, la Commission a souhaité que soit argumenté le risque d'augmentation de l'utilisation des dermocorticoides et de l'association calcipotriol/ bêtaméthasone (commercialise par le même laboratoire).
Le SMR de DAIVONEX est important. Lors de réévaluation des analogues de la vitamine D3 en mai 2007, l'ASMR de DAIVONEX crème et pommade a été estimé mineur (ASMR IV) par rapport aux corticoïdes de classe II dans la prise en charge du psoriasis en plaque.

03 ALTERNATIVES RESTANT DISPONIBLES ET PRISES EN CHARGE

Il n'existe pas d'autre médicament à base de calcipotriol seul.

Il existe d'autres analogues de la vitamine D :

NOM (DCI) *Laboratoire*	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
APSOR, pommade (tacalcitol) Merck Serono	Traitement topique du psoriasis en plaque	10 fév 2010	SMR important	APSOR n'apporte pas d'ASMR par rapport aux autres analogues de la vitamine D3 utilisé dans le traitement local du psoriasis	65%
APSOR émulsion Merck Serono	Psoriasis léger à modéré du cuir chevelu				
SILKIS, Pommade (Calcitriol) Galderma	Traitement topique du psoriasis en plaques léger à modéré (psoriasis vulgaire) affectant jusqu'à 35% de la surface cutanée	7 janvier 2009	SMR important	SILKIS n'apporte pas d'ASMR par rapport aux médicaments de comparaison (9 mai 2007)	65 %

A titre d'information, bien que ce produits ne soient pas utilises au même stade de la stratégie thérapeutique, il existe une association calcipotriol 50µg/0,5mg/g et bêtaméthasone 0,5mg/g sous plusieurs formes :

NOM (DCI) *Laboratoire*	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
DAIVOBET, pommade Léo pharma	Traitement topique du psoriasis en plaque (psoriasis vulgaire) relevant d'un traitement topique	1er avril 2009	SMR important	APSOR n'apporte pas d'ASMR par rapport aux autres analogues de la vitamine D3 utilisé dans le traitement local du psoriasis	65%
DAIVOBET, gel Léo pharma	traitement topique du psoriasis du cuir chevelu + traitement topique des plaques de psoriasis vulgaire léger à modéré en dehors du cuir chevelu.	10 fév 2010	SMR important	Dans le psoriasis du cuir chevelu et dans le psoriasis en plaques du reste du corps, DAIVOBET gel n'apporte pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.	65%
XAMIOL, gel Léo pharma	traitement topique du psoriasis du cuir chevelu	1er avril 2009	SMR important	XAMIOL n'apporte pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique du psoriasis du cuir chevelu	65%

Conclusion

Dans l'indication du psoriasis vulgaire et du psoriasis du cuir chevelu, il n'existe pas d'autre présentation de calcipotriol mais il existe d'autres analogues de la vitamine D disponibles en forme topique qui sont les comparateurs pertinents.

04 DONNEES DE PRESCRIPTION

D'après les données issues de la base IMS (CMA été 2012), DAIVONEX a fait l'objet de 53 000 prescriptions, d'une durée moyenne de 57 jours. La répartition selon les présentations est la suivante : 44 000 prescriptions de crème, 9 000 prescriptions de lotion.
Neuf mois auparavant (CMA automne 2011), DAIVONEX avait fait l'objet de 77 000 prescriptions

- lotion 18 000 prescriptions dans l'année (arrêt de commercialisation en avril 2011)
- crème : 59 000 prescriptions dans l'année.

La durée moyenne de prescriptions était de 57 jours.

05 ARGUMENTAIRE DU LABORATOIRE

Un dossier a été fourni par le laboratoire pour justifier cet arrêt de commercialisation de l'ensemble des formes de DAIVONEX. Celui contient :

- Une comparaison de DAIVOBET et de DAIVONEX d'après le RCP (compositions, classe ATC, modalités d'utilisation, effets indésirables, propriétés, etc) et les avis de la Commission de la transparence (comparateurs, stratégies thérapeutiques). Le laboratoire conclut que les stratégies ne sont pas superposables. Les principales différences en termes de stratégie sont :
    - La durée de la prescription du traitement d'entretien, prolongée et quotidienne pour le calcipotriol et sous surveillance médicale pour le DAIVOBET
    - L'étendu du psoriasis à traiter : limité à 40% de la surface corporelle pour DAIVONEX et à 30% pour DAIVOBET, en raison des effets indésirables,
    - La place dans la stratégie thérapeutique accordée par la Commission de la transparence en 2009 et 2010 : dans ces avis XAMIOL et DAIVOBET « doivent être préférentiellement utilisés après échec d'une traitement topique en monothérapie », DAIVONEX est proposé « en première intention ».
- Une publication de 2006 sur le calcipotriol en crème[1] qui précise que les analogues de la vitamine D et les dermocorticoïdes sont les principaux traitements locaux du psoriasis. Les analogues de la vitamine D tels que le calcipotriol en crème ont un intérêt particulier dans le traitement d'entretien au long cours.
- une comparaison des RCP de DAIVONEX et d'APSOR et de SILKIS montrant que les propriétés sont les mêmes et sur laquelle le laboratoire s'appuie pour montrer que le report de prescription pourra se faire vers les autres analogues de la vitamine D.
- un point sur les données du marché français, montrant :
    - la mauvaise observance des médicaments dans cette maladie chronique,
    - la plus grande fréquence de prescription de traitements d'attaque prescrits pour une durée de 1 mois, par rapport aux traitements d'entretien,
    - une diminution progressive et régulière au cours des 10 dernières années des ventes de DAIVONEX ou profit des ventes de DAIVOBET. Le volume total des topiques dans le psoriasis étant stable.
- Un point sur la stratégie commerciale de LEO Pharma qui souhaite rationaliser la production ; la décision de retrait étant internationale.

06 TOLERANCE DU CALCIPOTRIOL ET DE SES COMPARATEURS

Tolérance du calcipotriol

Le principal effet systémique avec les analogues de la vitamine D sont essentiellement l'hypercalcémie, cependant les quelques cas retrouvés dans les essais cliniques n'avaient pas d'impact clinique[2].

Pour éviter ce risque, il est mentionné dans le RCP que la surface traitée doit être limitée à moins de 40 % de la surface corporelle.

Par ailleurs, l'effet le plus courant est l'irritation au site d'application.

Tolérance du calcitriol et du tacalcitol

Ils peuvent également entrainer une irritation au site d'application, de façon moins fréquente que le calcipotriol. Cet effet et sa fréquence sont liés à l'activité du produit.

Le RCP d'APSOR (tacalcitol) mentionne également le risque d'hypercalcémie.

[1] Segaert S. Calcipotriol cream : e review of its use in the management of psoriasis. Journal of dermatological treatment. 2006 17, 327-37

[2] Devaux S. Topical vitamine D analogues alone or in association with topical stéroidsfor psoriasis : a systematic review. JEADV 2012, 26 (suppl 3) 52-60

Tolérance de l'association calcipotriol et bêtaméthasone
Les effets indésirables de l'association analogue de la vitamine D /dermocorticoïde sont, en plus de ceux du calcipotriol, les effets indésirables des dermocorticoïdes. Il s'agit principalement des effets locaux à type d'atrophie cutané (quelques cas dans les essais cliniques), le risque d'effet rebond lié aux corticoïdes, ainsi que les effets généraux des corticoïdes par freinage de la surrénale (pas de cas retrouvé dans les essais cliniques lorsque les modalités d'utilisation sont respectées).

Des cas de mésusage ayant entrainé des signes d'hypercorticisme, lors d'applications quotidiennes de l'association au cours de périodes prolongées et sur des surfaces importantes, ont été signalés.

07 PLACE DES TRAITEMENTS LOCAUX DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU PSORIASIS EN PLAQUES

Les analogues de la vitamine D3, éventuellement associés aux dermocorticoïdes sont utilisés dans le traitement du psoriasis en plaques léger à modéré[3,4], en dehors des zones sensibles comme les plis ou le visage[5].

Lors d'une poussée de psoriasis, bien que les dermocorticoïdes seuls ou en association au calcipotriol soit plus efficaces que le calcipotriol seul, les dermocorticoïdes ne doivent être utilisés qu'en cas de nécessité, afin de limiter leurs effets indésirables. On utilisera toujours la plus petite dose efficace et le traitement le plus court possible.

Les analogues de la vitamine D3 utilisés seuls permettent un traitement prolongé[6] en raison de leur faible risque de survenue d'effet indésirable. Ils ont également un intérêt en association à des traitements par voie générale dans le traitement du psoriasis modéré à sévère ou chez des patients pour lesquels on ne souhaite pas utiliser les dermocorticoïdes (contre indication, antécédent d'effet indésirable ou de surdosage).

Au sein de la classe des analogues de la vitamine D3, le calcipotriol reste le produit de référence car le plus efficace pour le psoriasis du corps[3,4]. Seuls le tacalcitol et la calcitriol peuvent être appliqués sur le visage et les zones sensibles.

08 PLACE DES TRAITEMENTS LOCAUX DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU PSORIASIS DU CUIR CHEVELU

Les traitements topiques indiqués dans le psoriasis du cuir chevelu sont : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3 ou une association de ces 2 produits. Les formes émulsion, gel, lotion et shampooing sont particulièrement adaptées au traitement de l'atteinte du cuir chevelu.

En première intention, le calcipotriol ou les dermocorticoïdes sont utilisés.
L'association calcipotriol/bêtaméthasone sera utilisée après un échec d'un traitement local en monothérapie, uniquement dans le psoriasis du cuir chevelu modéré ou sévère.

[3] HAS - Avis de la commission de transparence DAIVOBET du 1er avril 2009
[4] Paul C. Evidence based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis : systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. JEADV 2012, 26 (suppl 3) 1-10
[5] HAS - Avis de la commission de transparence BETESIL emplâtre, du 17 octobre 2012.
[6] HAS - Avis de la commission de transparence DAIVONEX du 9 mai 2007- Réévaluation de la classe des analogues de la vitamine D

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission rend un avis favorable à la radiation des spécialités DAIVONEX pommade et lotion de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Considérant

- **le nombre important de patients (44 000 prescriptions/an) qui utilisent DAIVONEX, crème en 2012,**
- **la supériorité du calcipotriol par rapport aux autres analogues de la vitamine D3 dans le psoriasis en plaque,**
- **le fait que DAIVONEX crème est le seul calcipotriol et le seul analogue de la vitamine D en forme crème indiqués dans le psoriasis du corps,**
- **l'intérêt du calcipotriol en traitement prolongé et pour limiter l'utilisation des dermocorticoïdes,**
- **l'intérêt de proposer un arsenal thérapeutique varié dans une maladie chronique,**
- **l'augmentation possible de l'utilisation des dermocorticoïdes (seuls ou en association au calcipotriol) si le calcipotriol crème n'était plus disponible,**
- **la nécessité de limiter le risque d'effet corticotrope des dermocorticoïdes,**

la Commission rend un avis défavorable à la radiation de DAIVONEX crème de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

La Commission attire l'attention du CEPS sur le fait qu'un arrêt de commercialisation de la forme crème serait dommageable.