

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1er avril 2009

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 23 avril 2004 (JO du 11 mai 2004)

DAIVOBET 50 µg/0.5mg/g, pommade
tube de 60g (CIP : 360 826-8)

LEO Pharma

calcipotriol / bétaméthasone

Liste I

Code ATC : D05AX52

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

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

calcipotriol / bétaméthasone

1.2. Indications

« 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 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis du 25 février 2004

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important.

DAIVOBET, association fixe de calcipotriol et de bétaméthasone, 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).

Avis du 9 mai 2007

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.

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) ».

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2008)

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

Dermocorticoïdes d'activité forte (niveau II) :

amcinonide :	PENTICORT (pommade et crème)
bétaméthasone :	BETNEVAL (pommade et crème) DIPROSONE 0,05 % (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)

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)
--------------	-----------------------------

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1.1. Utilisation de DAIVONEX en association à DAIVOBET en traitement d'entretien à la suite du traitement initial du psoriasis vulgaire¹

Une nouvelle étude en traitement d'entretien au long cours en alternance avec DAIVONEX a été déposée.

L'objectif était de comparer l'alternance de DAIVONEX (calcipotriol) 5j/semaine et DAIVOBET (calcipotriol/bétaméthasone) 2j/semaine versus DAIVONEX, en relais d'un traitement initial par DAIVOBET pendant 4 semaines.

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.

Cette étude randomisée, en simple aveugle (le patient pouvait faire la différence de texture entre DAIVONEX crème et DAIVOBET pommade), a comparé 3 groupes de patients tous traités initialement pendant une durée de 4 semaines par DAIVOBET 1 fois par jour tous les jours, puis selon les groupes pendant les 8 semaines suivantes par 1 application par jour selon les besoins, de :

- DAIVONEX 5 jours par semaine associé à DAIVOBET 2 jours par semaine ;
- DAIVONEX tous les jours ;
- placebo.

Cette étude a porté sur 1136 patients adultes, ayant un psoriasis de niveau de gravité au moins modéré s'étendant sur au moins 10% de la surface du tronc, des membres supérieurs ou des membres inférieurs.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de modification du PASI² entre le début du traitement initial et la fin de l'étude. Les critères secondaires ont été l'évaluation globale de la gravité par l'investigateur à la fin de l'étude sur une échelle de 6 points, le pourcentage de patient ayant un rebond du PASI ou une rémission du psoriasis pendant la durée de l'étude, les effets indésirables.

Tableau 1 : Pourcentage de modification du PASI à la fin de l'étude (8 semaines de traitement d'entretien)

	DAIVONEX	Alternance DAIVONEX 5 jours et DAIVOBET 2 jours	Placebo
Pourcentage de modification du PASI par rapport à l'inclusion	- 44,5	- 58,4	- 33,1

Tableau 2 : comparaison des pourcentages de modification du PASI à la fin de l'étude (8 semaines de traitement d'entretien)

comparaison	Différence moyenne	Intervalle de confiance à 95%	p
DAIVONEX /placebo	- 11,7	-17,9 à -5,5	p <0,001
alternance DAIVONEX DAIVOBET /DAIVONEX	- 13,1	-19,2 à -6,9	p <0,001
Alternance DAIVONEX DAIVOBET / placebo	-24,7	-30,9 à -18,5	p <0,001

- Le PASI s'est amélioré en moyenne de 13,1% de plus après 8 semaines dans le groupe sous traitement de maintenance par l'alternance de DAIVONEX et DAIVOBET par rapport au groupe sous traitement de maintenance par DAIVONEX.

En conclusion, cette étude a démontré la supériorité en terme d'efficacité d'un traitement d'entretien par l'alternance de DAIVOBET 2 jours par semaine et DAIVONEX 5 jours par semaine sur le PASI (différence de pourcentage de 13,1%) à un traitement de relais par DAIVONEX seul. L'efficacité de ce schéma d'administration en alternance n'a pas été démontrée au delà de 8 semaines de traitement d'entretien.

² PASI : Psoriasis Area and Severity Index. Il s'agit d'une échelle clinique qui comprends un score global de sévérité et la surface corporelle atteinte par le psoriasis, valeur maximale = 72

4.2. Effets indésirables/Sécurité

Au cours de l'étude de White décrite ci dessus, étudiant le traitement d'entretien par l'alternance de DAIVOBET 2 jours par semaine et DAIVONEX 5 jours par semaine, il n'y a pas eu de différence significative portant sur les effets indésirables, entre les 3 groupes (traitement par DAIVONEX seul ou par l'alternance de DAIVONEX et de DAIVOBET ou par placebo).

Dans le RCP, quatre contre-indications ont été ajoutées : rosacée, vergetures, ichtyose et plaies. Une mention a été ajoutée dans le chapitre mises en garde et précautions particulières concernant un risque de phototoxicité liée au calcipotriol.

4.3. Conclusion

Le laboratoire a présenté une étude portant sur l'efficacité du traitement d'entretien selon un schéma en alternance de 2 jours de DAIVOBET et de 5 jours de DAIVONEX, pendant 8 semaines après un traitement initial de 4 semaines par DAIVOBET seul. Ce traitement en alternance s'est montré supérieur de 13,1 % sur le PASI par rapport à un traitement d'entretien par DAIVONEX seul.

Aucune nouvelle donnée n'a été présentée concernant l'efficacité du traitement initial. Les données de tolérance sont rassurantes.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après les données issues de la base IMS/Dorema (CMA aout 08), DAIVOBET a fait l'objet de 273.000 prescriptions par an. Dans 97% des cas, il s'agissait d'un psoriasis. La posologie moyenne a été de 1,2 application par jour et la durée moyenne de prescription de 56 jours.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

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 important au cours des 4 premières semaines de traitement et moyen au delà de 4 semaines.

DAIVOBET est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques locales.

Le service médical rendu par cette spécialité, dans le respect du bon usage et en particulier sur la durée de traitement, est important.

6.2. 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. En cas d'échec, un autre traitement doit être envisagé.

Après blanchiment, DAIVOBET peut être relayé par un traitement d'entretien, de préférence discontinu (par exemple par un analogue de la vitamine D3 ou par l'alternance d'un analogue de la vitamine D3 et de l'association analogue de la vitamine D3 /corticoïde). Dans le traitement d'entretien au long cours, DAIVOBET est susceptible d'entraîner les effets indésirables des corticoïdes et son efficacité est mal démontrée.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

6.3.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

6.3.2. Taux de remboursement : 65 %