



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 avril 2009

TOCTINO 10 mg, capsule molle
Boîte de 30 (CIP : 389 600-8)

TOCTINO 30 mg, capsule molle
Boîte de 30 (CIP : 389 602-0)

Laboratoires BASILEA

Alitrétinoïne

Liste I

Code ATC (2008) : D11AX19

Médicament soumis à prescription médicale.

Uniquement prescrit par ou sous la surveillance de dermatologues ou de médecins ayant une parfaite connaissance des risques liés à l'utilisation des rétinoïdes systémiques et de la surveillance qu'elle impose¹.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour les femmes en âge de procréer (voir Programme de Prévention de la Grossesse) :

- La prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente ;
- La prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription ;
- La délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription ;
- La délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent sur l'ordonnance :
 - lors de la première prescription :
 - Signature de l'accord de soins et de contraception.
 - Mise en place d'une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois.
 - Evaluation du niveau de compréhension de la patiente.
 - Date du test de grossesse.
 - lors des prescriptions suivantes :
 - Poursuite d'une contraception efficace.
 - Evaluation du niveau de compréhension de la patiente.
 - Date du test de grossesse.

Date de l'AMM décentralisée : 16 octobre 2008

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

¹ En raison des effets tératogènes de TOCTINO, la Commission recommande que sa prescription soit restreinte aux dermatologues.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Alitrétinoïne

1.2. Originalité

Premier traitement par voie orale chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère localisé au niveau des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.

1.3. Indication

«TOCTINO est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.

Les patients pour lesquels l'hyperkératose est prédominante seront plus enclins à répondre au traitement que ceux pour lesquels la dyshidrose est prédominante (voir rubrique 5.1 du RCP).»

1.4. Posologie

« Les prescriptions de TOCTINO à des femmes en âge de procréer doivent se limiter à 30 jours de traitement, et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Dans des conditions idéales, le test de grossesse, la prescription et la délivrance de TOCTINO devraient être réalisés le même jour. La délivrance de TOCTINO doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivant sa prescription.

La posologie quotidienne recommandée pour TOCTINO est de 10 mg-30 mg.

La dose (de départ) est de 30 mg en une prise quotidienne. L'utilisation de la dose de 10 mg par jour peut être réservée aux patients chez lesquels les effets indésirables de la dose à 30 mg ne sont pas tolérables.

Les résultats d'études, évaluant les doses quotidiennes de 10 mg et de 30 mg, montrent que les deux doses ont permis de faire disparaître les symptômes de la maladie. La dose de 30 mg a été associée à une réponse plus rapide et à un taux de réponse plus élevé. La dose de 10 mg a été associée à une incidence inférieure des effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Une cure de TOCTINO peut être administrée pendant 12 à 24 semaines, en fonction de la réponse. L'arrêt du traitement doit être envisagé pour les patients présentant toujours une atteinte sévère après 12 semaines de traitement. En cas de rechute, les patients peuvent bénéficier de cures supplémentaires de TOCTINO.

Les capsules doivent être prises au moment du repas, une fois par jour.

TOCTINO ne doit pas être prescrit si l'eczéma du patient peut être contrôlé par des pratiques habituelles incluant la protection de la peau, l'évitement des allergènes et irritants et l'utilisation de dermocorticoïdes puissants.

Chez l'enfant

L'utilisation de TOCTINO n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

D	:	Dermatologie
D11	:	Autres préparations dermatologiques
D11A	:	Autres préparations dermatologiques
D11AX	:	Autres médicaments dermatologiques
D11AX19	:	Alitrétinoïne

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun rétinoïde systémique n'est indiqué dans l'eczéma.

2.3. Traitements à même visée thérapeutique

Aucune autre spécialité n'est indiquée dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains après échec des dermocorticoïdes puissants.

Des spécialités sont indiquées dans la dermatite atopique dont certaines en seconde intention en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. Il s'agit des immunosuppresseurs par :

- voie orale : ciclosporine : NEORAL, SANDIMMUM (adultes),
- voie locale :
 - tacrolimus : PROTOPIC 0,03% (adultes et enfants) et 0,1% (adultes)
 - pimécrolimus : ELIDEL 1% (non inscrit sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités)

La photothérapie et la PUVAthérapie peuvent être utilisées et des spécialités (rétinoïdes, calcipotriol, immunosuppresseurs) sont utilisées hors AMM.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance de TOCTINO ont été évaluées au cours de 3 études cliniques :

- une étude randomisée en double aveugle, alitrétinoïne versus placebo, chez 1032 patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains (BAP00089),
- une phase d'extension de l'étude BAP00089 portant sur 360 patients répartis en deux cohortes (BAP00091) :
 - cohorte A : étude randomisée en double aveugle, alitrétinoïne versus placebo, chez des patients initialement répondeurs à l'alitrétinoïne ou au placebo et qui ont rechuté au cours de la période d'observation de l'étude BAP00089.
 - cohorte B : phase non comparative ayant évalué l'efficacité de l'alitrétinoïne 30 mg chez des patients initialement non-répondeurs à l'alitrétinoïne ou au placebo.
- une étude non comparative chez 249 patients, destinée à compléter les données de tolérance (BAP00626).

Le dossier comporte également une étude (BAP00003) de recherche de dose (10, 20 ou 40 mg) et une étude (BAP00200) de pharmacocinétique (10 ou 30 mg) qui ne seront pas développées dans cet avis.

3.1. Efficacité

Méthodologie commune aux études cliniques

Parmi les critères d'inclusion :

- patients âgés de 18 à 75 ans ayant un eczéma chronique des mains sévère selon l'échelle « Physician Global Assessment² » (PGA) ;
- tous types d'eczéma chronique des mains étaient concernés, incluant l'hyperkératose, l'eczéma vésiculeux (dyshidrose) et la dermatite du bout des doigts ;
- l'eczéma devait être persistant depuis plus de 6 mois et être réfractaire* aux règles d'hygiène de vie (y compris l'utilisation d'émollients et la protection de la peau) et malgré l'exclusion des agents irritants et allergènes de l'environnement ;
- Les femmes devaient être soit ménopausées, soit avoir subi une hystérectomie, soit avoir une double méthode contraceptive.

* : L'eczéma était considéré comme réfractaire en cas d'absence de réponse, de réponse insuffisante ou transitoire, d'intolérance aux dermocorticoïdes les plus puissants et ce, après au moins 8 semaines incluant des traitements renouvelés (par période de 4 semaines selon les RCP) au cours des 6 mois précédents.

Parmi les critères d'exclusion :

- patients dont la pathologie a été contrôlée par des règles d'hygiène de vie et par un traitement corticoïde topique, mais dont la récurrence est intervenue après l'arrêt du traitement,
- corticoïdes, rétinoïdes ou immunosuppresseurs par voie systémique dans les 4 semaines ayant précédé le début de l'étude (l'utilisation de stéroïdes inhalés était autorisée),
- photothérapie UVB ou PUVA dans les 4 semaines ayant précédé le début de l'étude,
- dermatite allergique de contact démontrée par Patch test positif et patients pour lesquels les allergènes ne pouvaient être soustraits de l'environnement,
- psoriasis (incluant le psoriasis palmo-plantaire),
- dermatite atopique « requérant un traitement médical »,
- épisodes aigus de dyshidrose (pompholyx) ou de dermatite de contact,
- infection au niveau des mains due à un agent actif bactérien, fongique ou viral,
- autre pathologie dermatologique susceptible d'interférer avec la réalisation de l'étude ou avec ses résultats,
- autre pathologie sérieuse y compris l'insuffisance cardiaque chronique, l'insuffisance rénale chronique, l'hypothyroïdie, l'insuffisance biliaire chronique, l'immunodépression, ainsi que le diabète non contrôlé,
- score > 20 sur l'échelle CES-D ou antécédents psychiatriques majeurs (dépression majeure, syndrome d'anxiété généralisée, syndrome bipolaire I et II, ou schizophrénie).

Etude BAP00089³

Etude randomisée en double aveugle, versus placebo, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'alitrétinoïne (TOCTINO) après 12 ou 24 semaines de traitement chez 1032 patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains n'ayant eu aucune réponse ou une réponse transitoire (amélioration initiale et aggravation de la maladie malgré la poursuite du

² Score PGA mesuré grâce à une échelle d'évaluation à 5 unités : mains saines, quasiment saines, atteinte faible, atteinte modérée et atteinte sévère (cf annexe 1)

³ Ruzicka T, Lynde CW et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol. 2008 Apr;158(4):808-17. Epub 2008 Feb 21.

traitement) aux dermocorticoïdes puissants ou ayant été intolérants à ces dermocorticoïdes.

Traitement :

- placebo (n = 205)
- alitrétinoïne 10 mg (n = 418)
- alitrétinoïne 30 mg (n = 409)

Les traitements étaient administrés 1 fois par jour initialement pendant 12 semaines puis éventuellement prolongés jusqu'à 24 semaines si les symptômes n'avaient pas disparu/quasiment disparu après 12 semaines. Aucune réduction de dose n'était permise. Après la fin du traitement (12 ou 24 semaines), les patients ont été suivis pendant une période d'observation de 24 semaines.

Note : Il aurait été souhaitable de disposer d'une étude comparant l'alitrétinoïne à un traitement actif (dermocorticoïde puissant, photothérapie) et/ou évaluant l'efficacité de l'alitrétinoïne en association.

Critère principal de jugement : pourcentage de patients répondeurs (mains saines ou quasiment saines) au PGA, à la fin du traitement (cf annexe 1).

Parmi les critères secondaires de jugement : pourcentage de réduction au « Modified Total Lesion Syndrome Score⁴ » (mTLSS) (cf annexe 2).

Résultats :

➤ **Caractéristiques initiales des patients :**

La forme d'eczéma chronique sévère des mains la plus représentée a été l'hyperkératose (cf tableau 1). Environ 9 ans s'étaient écoulés depuis le diagnostic (quel que soit le groupe de traitement) et environ 29 mois depuis le début de l'épisode en cours dans les deux groupes alitrétinoïne et 32 mois dans le groupe placebo.

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients ayant un eczéma chronique sévère des mains (étude BAP00089)

	Placebo N = 205	Alitrétinoïne 10 mg N = 418	Alitrétinoïne 30 mg N = 409
Moyenne d'âge (année)	47,9	47,3	48,5
Sexe (% femmes / % hommes)	41 / 59	43,1 / 56,9	45,5 / 54,5
Type de lésion : N (%) de patients			
Hyperkératose	170 (82,9%)	362 (86,6%)	349 (85,3%)
Dyshidrose	55 (26,8%)	111 (26,6%)	111 (27,1%)
Dermatite de l'extrémité des doigts	101 (49,3%)	180 (43,1%)	196 (47,9%)
Autre	29 (14,1%)	61 (14,6%)	55 (13,4%)
Historique des traitements antérieurs : % de patients			
Réfractaires aux traitements antérieurs	100	100	99,8
Ayant présenté une réponse transitoire	59	53,1	48,7
N'ayant pas répondu	39,5	43,3	48,2
N'ayant pas toléré le traitement antérieur	1	1,2	2,9
Ayant été traités par dermocorticoïdes puissants	96,6	96,7	97,1

⁴ Score allant de 0 à 21 évaluant 7 symptômes sur une échelle à 4 graduations.

Les traitements antérieurs comportaient notamment des corticostéroïdes (99,3%), des émollients (37%), des immunosuppresseurs topiques (15%), de la PUVAthérapie (5,1%), des immunosuppresseurs (2,8%), des rétinoïdes systémiques (2,5%) et des rétinoïdes topiques (2%).

➤ **Arrêts d'étude :**

Dans le groupe placebo, 33,2% des patients (68/205) ont arrêté l'étude, principalement pour réponse insuffisante au traitement (20,5%).

Dans le groupe alitrétinoïne 10 mg, 23,7% des patients (99/418) ont arrêté l'étude (24 patients pour événements indésirables et 35 pour réponse insuffisante).

Dans le groupe alitrétinoïne 30 mg, 25,9% des patients (106/409) ont arrêté l'étude (39 patients pour événements indésirables et 32 pour réponse insuffisante).

➤ **Critère principal de jugement (ITT) :**

Après 12 et 24 semaines, le pourcentage de répondeurs au PGA observé dans les groupes alitrétinoïne 10 et 30 mg a été supérieur à celui observé dans le groupe placebo. Les patients pour lesquels l'hyperkératose était prédominante (analyse en sous-groupes) ont mieux répondu au traitement (cf tableau 2).

Tableau 2 : Pourcentage de patients répondeurs et non-répondeurs au PGA (étude BAP00089)

	Placebo N = 205	Alitrétinoïne 10 mg N = 418	Alitrétinoïne 30 mg N = 409
Pourcentage de répondeurs au PGA à 12 ou 24 semaines (IC 95%)			
Total (mains saines et quasiment saines)	16,6% [11,8 ; 22,4]	27,5% * [23,3 ; 32,1]	47,7% ** [42,7 ; 52,6]
Mains saines (disparition des symptômes)	2,9%	9,3%	22,0%
Mains quasiment saines (quasi-disparition des symptômes)	13,7%	18,2%	25,7%
Pourcentage de non-répondeurs au PGA à 12 ou 24 semaines			
Atteinte faible ⁵	19,5%	22,0%	14,4%
Atteinte modérée ⁵	30,2%	29,9%	21,5%
Atteinte sévère	33,2%	18,9%	16,7%
Pourcentage de répondeurs au PGA en fonction du type de lésion			
Hyperkératose (64%)	12%	30%	54%
Hyperkératose / Dyshidrose (22%)	12%	23%	33%
Dyshidrose (5%)	30%	22%	33%

(* p=0,004, ** p<0,001 versus placebo)

➤ **Critère secondaire (ITT) : score mTLSS**

Après 24 semaines, la diminution moyenne du score mTLSS par rapport à la valeur initiale (15 sur une échelle allant de 0 à 21) a été d'environ 37% dans le groupe placebo, de 51% dans le groupe alitrétinoïne 10 mg et de 61% dans le groupe alitrétinoïne 30 mg.

Le pourcentage de patients ayant rechuté au cours des 24 semaines d'observation après l'arrêt du traitement, c'est-à-dire ceux ayant un score mTLSS > 75% de la valeur initiale avant traitement, a été de 44,1% dans le groupe placebo, de 29,6% dans le groupe alitrétinoïne 10 mg et de 37,4% dans le groupe alitrétinoïne 30 mg.

Note : la Commission regrette que la durée de rémission après l'arrêt du traitement n'ait pas été évaluée.

⁵ Les patients ayant une atteinte faible ou modérée ont été inclus dans la cohorte B de l'étude BAP00091.

Etude BAP00091 : phase d'extension de l'étude BAP00089

Etude portant sur 360 patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains réfractaires aux dermocorticoïdes puissants précédemment traités par alitrétinoïne ou par placebo lors de l'étude BAP00089. Ces patients ont été répartis en deux cohortes :

❑ Cohorte A (n = 117)

Etude alitrétinoïne versus placebo, randomisée, en double aveugle, chez des patients initialement répondeurs (mains saines ou quasiment saines au PGA) et qui ont rechuté (mTLSS $\geq$ 75% de la valeur initiale) durant les 24 semaines d'observation de l'étude BAP00089.

Traitement :

Les patients ont été randomisés en différents groupes en fonction du traitement reçu lors de l'étude BAP00089.

- Patients initialement traités par placebo :
 - placebo (n = 13)
- Patients initialement traités par alitrétinoïne 10 mg :
 - alitrétinoïne 10 mg (n = 21)
 - placebo (n = 10)
- Patients initialement traités par alitrétinoïne 30 mg :
 - alitrétinoïne 30 mg (n = 49)
 - placebo (n = 24)

Les traitements ont été administrés 1 fois par jour pendant 12 à 24 semaines (en fonction de la réponse au traitement).

Critère principal de jugement : pourcentage de répondeurs au PGA (mains saines, quasiment saines), à la fin du traitement (12 ou 24 semaines).

Résultats :

➤ Arrêts d'étude :

Parmi les 117 patients inclus dans la cohorte A, 24 patients (20,5%) ont arrêté l'étude (14 dans le groupe placebo, 4 dans le groupe alitrétinoïne 10 mg et 6 dans le groupe alitrétinoïne 30 mg). La principale raison ayant conduit à l'arrêt de l'étude a été pour 8 des 14 patients du groupe placebo, l'absence d'efficacité et, pour 3 des 10 patients des groupes alitrétinoïne, la survenue d'événements indésirables.

➤ Résultats (ITT) :

- Parmi les 13 patients du groupe placebo, initialement répondeurs au placebo dans l'étude BAP00089, 9 ont à nouveau été répondeurs (PGA).
- Chez les patients ayant rechuté après un premier traitement par alitrétinoïne 10 mg, la différence entre le pourcentage de répondeurs chez les patients retraités par alitrétinoïne 10 mg et ceux sous placebo n'a pas été statistiquement significative.
- Parmi les 195 patients répondeurs au traitement par alitrétinoïne 30 mg au cours de l'étude BAP00089, 73 patients (37,4%) ont rechuté (49 randomisés dans le groupe alitrétinoïne 30 mg et 24 dans le groupe placebo).

Après une deuxième période de traitement, environ 80 % (39/49) des patients retraités par alitrétinoïne 30 mg ont à nouveau répondu au traitement comparativement à 8% (2/24) dans le groupe placebo (différence statistiquement significative) (cf tableau 3).

Tableau 3 : Pourcentage de répondeurs au PGA (étude BAP00091, cohorte A)

Traitement initial (étude BAP00089)	Placebo	Alitrétinoïne 10 mg		Alitrétinoïne 30 mg	
Traitement (étude BAP00091) N = 117		Alitrétinoïne 10 mg N = 21	Placebo N = 10	Alitrétinoïne 30 mg N = 49	Placebo N = 24
Total (mains saines et quasiment saines)	69,2% (9/13)	47,6% * (10/21)	10% (1/10)	79,6% ** (39/49)	8,3% (2/24)
Mains saines (disparition des symptômes)	23,1% (3/13)	9,5% (2/21)	10% (1/10)	42,9% (21/49)	0%
Mains quasiment saines (quasi disparition des symptômes)	46,2% (6/13)	38,1% (8/21)	0%	36,7% (18/49)	8,3% (2/24)

(* NS, ** p<0,001 versus placebo)

Note : La portée de ces résultats est limitée dans la mesure où il s'agit d'une étude d'extension ayant sélectionné les patients rechuteurs de l'étude BAP00089 et dont la randomisation dépendait du traitement initial.

☐ Cohorte B (n = 243)

Phase non comparative ayant évalué l'efficacité de l'alitrétinoïne 30 mg chez des patients initialement non-répondeurs (atteinte des mains faible ou modérée) à l'alitrétinoïne ou au placebo.

Traitement :

Les patients non-répondeurs ont tous reçu de l'alitrétinoïne 30 mg.

Critère principal de jugement : pourcentage de patients répondeurs au PGA (mains saines ou quasiment saines) à la fin du traitement.

Résultats :

➤ Arrêts d'étude :

Parmi les 243 patients de la cohorte B, 48 patients (19,8%) ont arrêté l'étude, 13 (5,3%) pour réponse insuffisante au traitement et 11 (4,5%) en raison d'événements indésirables.

➤ Résultats (ITT) :

Globalement, tous traitements confondus, 47,3% des patients non-répondeurs ayant eu une atteinte des mains, faible ou modérée, au cours de l'étude BAP00089 ont répondu à un retraitement par alitrétinoïne 30 mg.

La prolongation du traitement par alitrétinoïne 30 mg pendant 24 semaines ou l'augmentation de la dose de 10 à 30 mg a permis d'obtenir une réponse au traitement chez 39,1% des patients en échec au traitement initial par 30 mg d'alitrétinoïne et chez 50,4% des patients en échec au traitement initial par 10 mg d'alitrétinoïne (cf tableau 4).

Tableau 4 : Pourcentage de répondeurs au PGA (étude BAP00091, cohorte B)

Traitement initial (étude BAP00089)	Placebo	Alitrétinoïne 10 mg	Alitrétinoïne 30 mg
Traitement (étude BAP00091) N = 243	Alitrétinoïne 30 mg N = 57	Alitrétinoïne 30 mg N = 117	Alitrétinoïne 30 mg N = 69
Total (mains saines et quasiment saines)	50,9%	50,4%	39,1%
Mains saines (disparition des symptômes)	31,6%	21,4%	18,8%
Mains quasiment saines (quasi-disparition des symptômes)	19,3%	29,1%	20,3%

Etude BAP00626 :

Etude non comparative, réalisée chez 249 adultes atteints d'eczéma chronique sévère des mains, réfractaire aux dermocorticoïdes, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'alitrétinoïne 30 mg. L'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire. L'efficacité et la tolérance ont été évaluées toutes les 4 semaines pendant 24 semaines puis 4 semaines après la fin du traitement.

Traitement :

Les patients ont reçu de l'alitrétinoïne à la posologie de 30 mg par jour. Une interruption de traitement ou une diminution de posologie à 10 mg d'alitrétinoïne par jour était temporairement autorisée en fonction de la survenue des événements indésirables.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients (91,2% avaient une hyperkératose) étaient similaires à celles observées dans les études précédentes. Environ 9 ans s'étaient écoulés depuis le diagnostic et environ 21 mois depuis le début de l'épisode en cours.

Parmi les 249 patients, 59 (23,7%) ont arrêté prématurément de l'étude, 21 en raison d'événements indésirables et 17 pour réponse insuffisante.

Résultats sur le pourcentage de répondeurs au PGA (critère secondaire de jugement) :

Le pourcentage de répondeurs (lésions disparues ou quasiment disparues) a été de 46,6% (dont 25,9% de patients avec des mains sans lésion).

Ces résultats ont été similaires à ceux obtenus dans le groupe alitrétinoïne à la même posologie (30 mg/j) dans l'étude BAP00089.

3.2. Tolérance

Etude BAP00089

Le pourcentage de patients qui ont eu un événement indésirable était d'environ 50% dans le groupe placebo (101/203), 52% dans le groupe alitrétinoïne 10 mg (216/418) et 59% dans le groupe alitrétinoïne 30 mg (244/410).

Le pourcentage de patients qui ont eu un événement indésirable grave était de 1,5% dans le groupe placebo (3/203), 4,1% dans le groupe alitrétinoïne 10 mg (17/418) et 2,7% dans le groupe alitrétinoïne 30 mg (11/410).

Un patient du groupe alitrétinoïne 10 mg est décédé d'un infarctus du myocarde, considéré comme non imputable au traitement.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par alitrétinoïne ont été une céphalée et une sécheresse de la peau et des lèvres.

Des augmentations des concentrations de cholestérol, triglycérides, créatine phosphokinase et des diminutions de la TSH et de la T4 libre ont été observées. La surveillance des ECG n'a pas montré de modifications cliniquement pertinentes.

Etude BAP00091

Le pourcentage de patients qui ont eu un événement indésirable a été d'environ 45% (26% avec le placebo et entre 43 et 49 % avec l'alitrétinoïne).

Des événements indésirables graves n'ont été rapportés que chez les patients traités par alitrétinoïne (10 patients soit 2,8%). Deux (4%) de ces événements graves (aggravation d'un anévrisme de l'aorte abdominale et une exacerbation d'une maladie coronarienne) étaient liés au traitement par alitrétinoïne 30 mg dans la cohorte A.

Un patient du groupe alitrétinoïne 10 mg est décédé d'un arrêt cardiaque, considéré comme non imputable au traitement.

En raison d'un événement indésirable (principalement céphalée et vertige), 17 patients (4,7%) ont arrêté l'étude.

Les événements indésirables les plus souvent rapportés ($\geq 1\%$) ont été des infections (rhinopharyngites, bronchites), des atteintes dermatologiques (érythème, sécheresse de la peau), des céphalées et des troubles digestifs.

La plupart des événements indésirables ont été d'intensité légère à modérée.

Etude BAP00626

Un événement indésirable a été rapporté chez environ 50% des patients (135/248).

Les événements indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par alitrétinoïne ont été une céphalée, des bouffées vasomotrices, une rhinopharyngite et une sécheresse de la peau des muqueuses.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 3 patients (1,2%), dont un œdème angioneurotique chez une femme de 22 ans, considéré comme lié au traitement.

Des augmentations des concentrations de cholestérol, triglycérides et des diminutions de la TSH ont été observées.

La dose a été réduite de 30 mg à 10 mg à une ou plusieurs occasions chez 41 patients (16%) en raison d'événements indésirables cliniques (33 patients), ou biologiques (5 patients) ou d'amélioration rapide de la lésion (3 patients).

Risque tératogène

En raison du risque tératogène des rétinoïdes, un plan de prévention des grossesses comportant des mesures et outils pour mieux encadrer la prescription et la délivrance et pour informer les patientes et les professionnels concernés ont été mis en place.

3.3. Conclusion

Les 3 études détaillées ci-dessus ont été réalisées chez des adultes ayant un eczéma chronique des mains, sévère d'après l'échelle PGA et en échec aux dermocorticoïdes puissants.

Après 12 ou 24 semaines de traitement, l'alitrétinoïne (10 ou 30 mg) a été plus efficace que le placebo, avec une différence statistiquement significative, sur la proportion de patients répondant au traitement (mains saines ou quasiment saines selon le PGA). Le pourcentage de répondeurs a été de 16,6% (dont 2,9% de mains saines) avec le placebo, de 27,5% (dont 9,3% de mains saines) avec l'alitrétinoïne 10 mg et de 47,7% (dont 22% de mains saines) avec l'alitrétinoïne 30 mg. Les patients chez lesquels l'hyperkératose était prédominante (analyse en sous-groupes) ont mieux répondu au traitement.

Il aurait été souhaitable de disposer d'une étude comparant l'alitrétinoïne à un traitement actif (dermocorticoïde puissant, photothérapie) et/ou évaluant l'efficacité de l'alitrétinoïne en association.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($> 1/100$) au cours des études ont été une céphalée, des bouffées vasomotrices et des modifications des paramètres biologiques. La plupart de ces événements indésirables ont été d'intensité légère à modérée. L'alitrétinoïne étant tératogène, un plan de prévention des grossesses a été mis en place.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'eczéma chronique des mains est une dermatose inflammatoire fréquente, récidivante, évoluant par poussées et qui a des répercussions psycho-sociales. Elle est d'étiologie multiple et se présente sous différentes formes.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

En termes de santé publique, bien que ce soit une affection assez fréquente, le fardeau induit par l'eczéma chronique sévère des mains est faible.

Il existe un besoin thérapeutique pour améliorer la prise en charge de l'eczéma chronique des mains, notamment des formes sévères et résistantes aux traitements existants, mais qui ne constitue pas une priorité de santé publique.

Au vu des données des essais cliniques disponibles, il est attendu de cette spécialité un impact modéré en termes de morbidité. Cependant, les données sont insuffisantes pour évaluer l'impact de la spécialité TOCTINO sur la qualité de vie et sur les conséquences sociales et professionnelles de l'eczéma pour ces patients.

De plus, la transposabilité des résultats à la pratique clinique n'est pas assurée dans la mesure où, notamment,

- le profil des patients traités en pratique réelle risque de différer de celui des patients des études (où les critères d'exclusion étaient nombreux),
- il existe une incertitude sur les conséquences du profil de tolérance sur le maintien du traitement.

Par ailleurs, il ne peut être exclu un risque de mésusage (utilisation sans contraception efficace) chez la femme en âge de procréer et donc un risque tératogène.

En conséquence, au vu de ces différents éléments, l'intérêt de santé publique attendu de la spécialité TOCTINO n'est pas évaluable.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen en raison du caractère tératogène de l'alitrétinoïne.

Il s'agit d'un traitement de deuxième intention limité au traitement de l'eczéma chronique sévère des mains chez l'adulte, en l'absence de réponse aux dermocorticoïdes puissants. Les patients pour lesquels l'hyperkératose était prédominante ont semblé mieux répondre au traitement.

Peu d'alternatives thérapeutiques sont disponibles.

Le service médical rendu par TOCTINO 10 et 30 mg, capsule molle, est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de comparaison à un traitement actif, TOCTINO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux moyens thérapeutiques utilisés dans la prise en charge actuelle de l'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants (ASMR V).

TOCTINO constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la stratégie thérapeutique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe pas en France de recommandations officielles concernant le traitement de l'eczéma chronique des mains.

Le traitement est essentiellement local par dermocorticoïdes puissants associés à des émoullients. Il est habituellement intermittent et au long cours.

En cas de mise en évidence d'allergènes et d'irritants impliqués dans cet eczéma, l'éviction et le contrôle de l'environnement sont, dans la mesure du possible, réalisés.

En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication aux dermocorticoïdes puissants, peu d'alternatives sont disponibles (photothérapie ou une PUVAthérapie). Des spécialités sont utilisées en dehors des indications de l'AMM (rétinoïdes, calcipotriol, immunosuppresseurs).

Les antihistaminiques par voie systémique peuvent être utilisés occasionnellement afin de réduire les démangeaisons. Les antibiotiques ne se justifient qu'en cas de surinfection avérée.

Chez les patients adultes ayant un eczéma chronique sévère des mains ne répondant pas au traitement bien conduit par dermocorticoïdes puissants, un traitement par alitrétinoïne peut être envisagé en seconde intention, dans le strict respect des conditions de prescription et de délivrance.

4.4. Population cible

La population cible de TOCTINO est représentée par les patients adultes atteints d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.

En l'absence d'étude épidémiologique française, la population cible est estimée à partir des données⁶ et estimations suivantes :

- une prévalence de l'eczéma des mains de l'ordre de 10 % dans la population générale,
- les formes chroniques et sévères représentant 5% à 7% des patients ayant un eczéma des mains,
- le pourcentage des adultes ne répondant pas aux dermocorticoïdes puissants ne peut être précisé faute de données épidémiologiques, toutefois, la proportion de patients ayant un eczéma chronique sévère des mains et réfractaires aux traitements topiques peut être estimée entre 2 et 4% des patients ayant un eczéma des mains,
- 78% de la population est âgée de plus de 18 ans au 1^{er} janvier 2008⁷.

Sur ces bases, environ 6,4 millions de personnes seraient atteintes d'eczéma des mains en France. Parmi ces patients, environ 333 000 à 450 000 personnes auraient une forme chronique et sévère.

Environ 130 000 à 255 000 patients ayant un eczéma chronique sévère des mains seraient résistants aux traitements topiques.

Rapportée aux adultes de plus de 18 ans, la population cible peut être estimée à 100 000 à 200 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et les posologies de l'AMM.

⁶ Diepgen T, Agner T et al. Management of chronic hand eczema Contact Dermatitis 2007;57:203-210

⁷ http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&req_id=99&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm

En raison des effets tératogènes de TOCTINO, la Commission recommande que sa prescription soit restreinte aux dermatologues.

La Commission souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi à long terme, des patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains et traités par TOCTINO. Les objectifs de cette étude sont de documenter, en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, catégorie socio- professionnelle, histoire de la maladie, origine professionnelle ou non de l'eczéma, type d'eczéma, sévérité (scores mTLSS et PGA), localisations associées, fréquence et évolution des poussées au regard des traitements, traitements antérieurs y compris la photothérapie, règles d'hygiène de vie ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité : posologie, fréquence et durée du traitement, traitements associés, règles d'hygiène de vie ;
- les conditions de surveillance du traitement en particulier vis à vis d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ;
- l'impact du traitement sur la morbidité, la qualité de vie et le retentissement social et/ou professionnel de ces lésions ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leur motif. L'impact de la tolérance sur le maintien du traitement.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission, une étude spécifique devra être réalisée.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

ANNEXE 1 : Physician Global Assessment (PGA) : description des degrés de sévérité de l'eczéma chronique des mains

Les critères du PGA sont basés sur l'ensemble des signes cliniques liés à l'eczéma chronique sévère des mains.

Critères de sévérité	Symptômes	Intensité	Surface concernée
Sévère	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : modéré ou sévère Au moins un signe : sévère	> 30% de la surface de la main affectée
Modéré	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : faible ou modéré Au moins un signe : modéré	10 à 30% de la surface de la main affectée
Faible	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : faible Au moins un signe : faible	< 10% de la surface de la main affectée
Quasiment sain (almost clear)	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : faible Absents	< 10% de la surface de la main affectée
Sain (clear)	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Absents Absents	Pas de surface concernée

ANNEXE 2 : mTLSS (*modified Total Lesion Syndrome Score*)

Echelle à 4 graduations (0 = aucun, 1 = faible, 2 = modéré, 3 = sévère) qui est utilisée pour évaluer 7 signes ou symptômes de l'eczéma chronique sévère des mains.

Tous les signes et symptômes contribuant à l'évaluation globale du PGA sont inclus dans l'échelle mTLSS.

Le score mTLSS correspond à la somme des 7 sous-scores (de 0 à 21).

La modification de mTLSS est le pourcentage de variation entre le score relevé au début et à la fin du traitement.

Symptômes	Degré de sévérité et description de l'atteinte
Érythème	0 = absent 1 = érythème léger 2 = rougeurs 3 = rougeurs intenses et profondes
Desquamation	0 = absent 1 = légère sur zone(s) limitée(s), squames fines 2 = sur zone(s) étendue(s), squames plus dures 3 = couvrant plus de 30% de la main avec squames dures et épaisses
Lichenification / Hyperkératose	0 = absent 1 = épaississement faible avec aggravation sur zone(s) limitée(s) 2 = épaississement palpable sur zone(s) étendue(s) 3 = épaississement marqué sur zone(s) étendue(s) avec exagération des marques cutanées normale(s)
Vésicules	0 = absent 1 = vésicules éparses jusqu'à ~10% de la main, sans érosion 2 = vésicules éparses ou en grappes affectant jusqu'à 30% de la main, sans érosion visible 3 = forte densité de vésicules s'étendant sur de larges zones, avec érosion
Œdèmes	0 = absent 1 = gonflement du derme sur moins de 10% de la main 2 = gonflement du derme sur zones définies de plus de 10% de la main, 3 = gonflement du derme avec induration de la peau sur zones étendues
Fissures	0 = absent 1 = peau craquelée affectant une petite partie de la main 2 = peau craquelée et douloureuse sur des zones multiples de la main 3 = une ou plusieurs fissures profondes entraînant saignements et douleur aiguë
Prurit / douleur	0 = absent 1 = inconfort occasionnel et léger quelque fois par jour 2 = inconfort fréquent dans la journée 3 = persistant et entraînant des troubles du sommeil