



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 mai 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 8 mai 2002 (JO du 18 juin 2002)

DAIVONEX 50 µg/g, pommade
tube de 30 g (CIP : 335 012-0)

DAIVONEX 50 µg/g, pommade
tube de 120 g (CIP : 356 348-8)

DAIVONEX 50 µg/g, crème
tube de 30 g (CIP: 338 982-0)

DAIVONEX 50 µg/g, crème
tube de 120 g (CIP : 356 349-4)

DAIVONEX 50 µg/ml, solution pour cuir chevelu
flacon de 120 ml (CIP: 363 418-8)

DAIVONEX 50 µg/ml, solution pour cuir chevelu
flacon de 60 ml (CIP : 341 192-7)

Laboratoire LEO Pharma

Calcipotriol

Liste I

Date de l'AMM :

Pommade : 25 juin 1992

Crème : 20 avril 1995

Solution pour cuir chevelu : 25 juin 1996

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Calcipotriol

1.2. Indications

DAIVONEX 50µg/g, 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%.

DAIVONEX 50 µg /ml, solution pour cuir chevelu :

Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu

1.3. Posologie

Pommade : 1 à 2 applications par jour au niveau des lésions.

Crème et solution pour cuir chevelu : 1 application matin et soir au niveau des lésions.

La dose maximale à appliquer est de 100 g de crème ou de pommade et de 60 ml de solution pour cuir chevelu, par semaine.

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

DAIVONEX 50µg/g, pommade et crème :

Avis du 3 février 1993

Les études cliniques comparatives permettent de retenir dans le traitement du psoriasis modéré une efficacité équivalente aux corticoïdes locaux de classe II ; une efficacité et une tolérance supérieure au dithranol.

En raison de son apport thérapeutique en termes d'efficacité et de tolérance dans la stratégie thérapeutique globale du traitement du psoriasis, DAIVONEX représente une **ASMR importante de type II**.

Avis du 20 fév 2002 :

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen. **SMR important**.

DAIVONEX 50 µg /ml, solution pour cuir chevelu :

Avis du 20 fév 2002

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen. **SMR important**.

Avis du 19 février 1997

Compte tenu de la spécificité de la forme lotion dans le traitement du psoriasis du cuir chevelu et du confort d'utilisation possible apporté à des malades atteints d'une dermatose chronique, cette spécialité représente un complément de gamme justifié qui représente une **ASMR mineure (niveau IV)** par rapport aux pommade crème actuellement utilisée.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

D : Dermatologie
D05 : traitement du psoriasis
D05A : traitement locaux du psoriasis
D05AX: autres traitements locaux du psoriasis
D05AX02 : calcipotriol

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

La classe des traitements locaux du psoriasis ne contenant pas de dermocorticoïdes comporte :

- les analogues de la vitamine D3 :
APSOR (tacalcitol)
SILKIS (calcitriol)
- les rétinoïdes locaux :
ZORAC (tazarotène)

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Parmi les études fournies par le laboratoire et celles issues d'une recherche bibliographique, 7 ont été prises en compte du fait de leur qualité méthodologique.

4.1. Calcipotriol versus placebo

Highton¹ (1995)

Cette étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, a comparé le calcipotriol à un placebo, à la posologie de 2 applications par jour pendant 8 semaines. Elle a porté sur 277 patients atteints de psoriasis au moins modéré et étendu sur 5 à 20% de la surface corporelle. Le calcipotriol ne devait pas être appliqué sur la tête.

Les critères de jugement ont été la surélévation des plaques, l'érythème, la desquamation et la sévérité globale évalués chacun sur une échelle en 9 points, ainsi que l'évaluation globale du médecin sur une échelle en 7 points.

- Résultats : à 2, 4, 6 et 8 semaines, le calcipotriol s'est montré significativement supérieur au placebo sur l'ensemble des critères. L'ordre de grandeur de l'effet était situé entre 1 et 1,5 point de score sur une échelle de 9 points.
- Commentaires : les critères de jugement sont multiples et n'incluent pas l'étendue des lésions.

Oranje² (1997) (étude chez l'enfant)

Cette étude randomisée, en double aveugle, a comparé le calcipotriol à un placebo, à la posologie de 2 applications par jour pendant 8 semaines. Elle a porté sur 81 patients âgés de 2 à 14 ans, atteints de psoriasis bénin à modéré s'étendant sur moins de 30% de la surface corporelle. Le calcipotriol ne devait pas être appliqué sur la tête, les zones génitales et dans les zones sous occlusion.

Les critères de jugement étaient le PASI³ et des scores pour l'érythème, l'épaisseur des plaques, la desquamation, évalués chacun sur une échelle en 5 points.

¹ Highton A. Calcipotriene ointment 0.005% for psoriasis: a safety and efficacy study. Calcipotriene Study Group. J Am Acad Dermatol 1995; 32 (1): 67-72.

² Oranje AP Topical calcipotriol in childhood psoriasis. J Am Acad Dermatol; 36 (2 Pt 1): 203-208

- Résultats : sur le PASI et l'épaisseur des plaques, il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes à 2, 4, 6 et 8 semaines. En revanche, des différences significatives en faveur du calcipotriol ont été observées pour l'érythème et la desquamation.
- Commentaires : les critères de jugement ont été multiples et aucune différence significative n'a été montrée sur le PASI, qui est le critère de jugement le plus adapté.

4.2 Calcipotriol versus placebo associé à des UV

Ramsay⁴ (2000)

Cette étude a été retenue malgré son plan expérimental en simple aveugle, en raison de l'impossibilité pour le patient de faire des séances d'UV en aveugle.

Il s'agit d'une étude randomisée, ayant comparé un traitement par calcipotriol 2 applications par jour / UVB 2 fois par semaine versus placebo / UVB 3 fois par semaine, pendant 12 semaines. Elle a porté sur 164 patients atteints de psoriasis étendu sur 20 à 40% de la surface corporelle. Les UVB étaient arrêtés après amélioration de 80% du PASI basal.

Les critères de jugement d'efficacité étaient :

- l'évolution du PASI modifié (exclusion des atteintes de la tête)
 - le nombre de séances d'UVB nécessaires pour améliorer le PASI modifié de 80% par rapport au PASI modifié initial
- Résultats :
- L'amélioration du PASI modifié a été de 77% dans le groupe calcipotriol + UVB 2 fois par semaine versus 80% dans le groupe placebo + UVB 3 fois semaine.
 - Le nombre médian de séances d'UVB nécessaires pour améliorer le PASI de 80% a été de 12 dans le groupe calcipotriol + UVB 2 fois par semaine versus 19 dans le groupe placebo + UVB 3 fois par semaine ($p < 0,001$).

Torras⁵ (2004)

Cette étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, a comparé le calcipotriol au placebo à la posologie de 2 applications par jour pendant 10 semaines, en association à une puvathérapie (Psoralène + UVA) 3 fois par semaine. Elle a porté sur 120 patients ayant un psoriasis étendu couvrant 20 à 50% de la surface corporelle.

Le critère de jugement principal était l'évolution du PASI par rapport au PASI initial et la dose cumulative d'UVA.

- Résultats :
- L'amélioration du PASI à 10 semaines a été de 87 % (CI 95% = [97,3 ; - 77,6]) dans le groupe calcipotriol, versus 49,6 % (CI 95% = [59,7 ; -39,5]) dans le groupe placebo (différence significative, $p < 0,001$).
 - La moyenne des doses d'UVA cumulée dans le groupe calcipotriol a été de 99,3 J/cm² (+/-47,4) et de 119,8 J/cm² (+/-41,8) dans le groupe placebo ($p = 0,016$).

³ Psoriasis Area and Severity Index (PASI) : échelle clinique qui combine un score global de sévérité et la surface corporelle atteinte par le psoriasis, valeur maximale = 72.

⁴ Ramsay CA, The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. *Dermatology* 2000; 200 (1): 17-24.

⁵ Torras H. A combination therapy of calcipotriol cream and PUVA reduces the UVA dose and improves the response of psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2004; 15 (2): 98-103

4.3. Calcipotriol versus placebo associé au méthotrexate

De Jong⁶ (2003)

Cette étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, a comparé le calcipotriol 2 fois par jour en association au méthotrexate, à un placebo en association au méthotrexate. Elle a porté sur 97 patients, atteints de psoriasis dont la sévérité a nécessité la mise sous méthotrexate lors des 6 derniers mois. L'étude s'est déroulée en 2 phases. Phase I : traitement par calcipotriol ou placebo avec arrêt du méthotrexate pendant au maximum 30 semaines, jusqu'à la rechute. Phase II : phase de titration du méthotrexate en association au calcipotriol ou au placebo, les doses de méthotrexate ont été progressivement augmentées jusqu'à 18 semaines, jusqu'à guérison ou atteinte du niveau de sévérité initial.

Critère de jugement : Phase I : délai médian avant la rechute ; Phase II : posologie maximale de méthotrexate.

- Résultats :
 - Délai de rechute en fin de phase I : 113 jours dans le groupe calcipotriol versus 35 jours dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Il n'y a pas eu de rechute dans 41% des cas dans le groupe calcipotriol versus 17,4% dans le groupe placebo.
 - A la fin de la phase II, la dose moyenne de méthotrexate était de 6,5 mg/semaine dans le groupe calcipotriol et de 9,9 mg/semaine dans le groupe placebo ($p = 0,002$). Il n'y a pas eu de différence sur le nombre d'effets indésirables rapportés dans les 2 groupes.
- Commentaires : d'après cette étude, l'adjonction de calcipotriol à un traitement par méthotrexate permet une épargne en puvathérapie. Ces résultats ont un intérêt en pratique clinique étant donné les effets indésirables du méthotrexate.

4.4. Calcipotriol versus bétaméthasone

Molin⁷ (1997)

Cette étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, a comparé le calcipotriol à la bétaméthasone, à la posologie de 2 applications par jour, pendant 8 semaines. Elle a porté sur 421 patients ayant un psoriasis léger à modéré, d'étendue variable (moins de 10% à plus de 30% de la surface corporelle).

Le critère de jugement principal était la comparaison de l'évolution du PASI entre les 2 groupes.

- Résultat : il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes pour l'amélioration du PASI.
- Commentaires : la bétaméthasone a été appliquée à une posologie double de celle de l'AMM et pendant une durée double de la durée maximale recommandée.

4.5 Etude de la tolérance du calcipotriol

Guzzo⁸, (1996)

Cette étude randomisée, en double aveugle, a comparé l'application de 120 g de calcipotriol par semaine à un placebo pendant 8 semaines. Elle a porté sur 78 patients ayant un psoriasis étendu sur 5 à 20% de la surface corporelle.

La tolérance a été évaluée par des tests biologiques portant sur le métabolisme calcique et une ostéodensitométrie à J0 et à 8 semaines.

⁶ De Jong EM. The combination of calcipotriol and methotrexate compared with methotrexate and vehicle in psoriasis: results of a multicentre placebo-controlled randomized trial. Br J Dermatol 2003; 148 (2):318-325.

⁷ Molin L Comparative efficacy of calcipotriol (MC903) cream and betamethasone 17-valerate cream in the treatment of chronic plaque psoriasis. A randomized, double-blind, parallel group multicentre study. Calcipotriol Study Group. Br J Dermatol 1997; 136 (1) : 89-93.

⁸ Guzzo C, Topical calcipotriene has no short-term effect on calcium and bone metabolism of patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 1996 ; 34 (3): 429-433.

- Résultats : pas de modification significative des paramètres biologiques, pas de modification significative de la densité osseuse.
- Commentaires : la durée de traitement de 8 semaines sans période de suivi à l'arrêt du traitement, est inappropriée pour détecter des modifications de densité osseuse.

4.6. Conclusion sur l'efficacité et la tolérance du calcipotriol

L'efficacité du calcipotriol a été démontrée par rapport à un placebo chez l'adulte. Aucune différence n'a pu être mise en évidence avec la bétaméthasone (dermocorticoïde de classe II).

L'application du calcipotriol sur le visage et les plis n'était pas autorisée dans les études d'efficacité, en cohérence avec le RCP qui précise dans la rubrique précautions d'emploi, que le produit ne doit pas être appliqué sur le visage.

Par ailleurs, il a été montré que le calcipotriol associé aux UVA ou aux UVB sur des psoriasis étendus permettait une meilleure efficacité que les UV seuls sur le psoriasis et une épargne des doses d'UV. Associé au méthotrexate dans des psoriasis sévères, le calcipotriol a permis d'épargner les doses de méthotrexate et de retarder les rechutes.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après les données issues de la base IMS/Dorema (CMA fév 07), DAIVONEX a fait l'objet de 259.000 prescriptions par an. Dans 92% des cas, il s'agissait d'un psoriasis. La posologie moyenne a été de 1,4 application par jour et la durée moyenne de prescription de 61 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. Cependant, certaines lésions comme le psoriasis du visage peuvent avoir un retentissement psycho-social grave.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention en dehors des zones sensibles (visage et plis).

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

6.2. Amélioration du service médical rendu

DAIVONEX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV), notamment en termes de tolérance par rapport aux corticoïdes de classe II, dans la prise en charge du psoriasis.

6.3. 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 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 sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité.

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.

Les dermocorticoïdes et les analogues de la vitamine D3 sont les traitements locaux de première intention du psoriasis en plaques léger à modéré. Le traitement par corticoïde ne peut habituellement pas dépasser quatre semaines.

Les analogues de la vitamine D3 permettent un traitement prolongé. Dans cette classe, le calcipotriol reste le plus efficace, mais il est contre-indiqué sur les zones sensibles. Le tacalcitol et le calcitriol peuvent être utilisés sur le visage et les zones sensibles, cependant les preuves de leur efficacité et de leur tolérance dans ces zones restent faibles.

Le tazarotène présente des caractéristiques proches des analogues de la vitamine D3, il est cependant contre-indiqué sur le visage car fortement irritant et son indication est limitée aux psoriasis peu étendus (moins de 10% de la surface corporelle).

6.4. 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.

6.4.1. Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

6.4.2. Taux de remboursement : 65 %