



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 janvier 2008

CLOBEX 500 microgrammes/g, shampoing :
1 flacon de 60 ml (CIP : 379 522-4)

CLOBEX 500 microgrammes/g, shampoing :
1 flacon de 125 ml (CIP : 379 523-0)

Laboratoire GALDERMA

Propionate de clobétasol

Date de l'AMM : 8 juin 2007
Reconnaissance mutuelle

Liste I

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Propionate de clobétasol

1.2. Indication

« Traitement topique du psoriasis modéré du cuir chevelu chez l'adulte ».

1.3. Posologie

Pour usage cutané sur le cuir chevelu uniquement.

CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing doit être appliqué une fois par jour directement sur le cuir chevelu sec, en faisant attention à bien couvrir et masser les lésions. Une quantité équivalente à environ une ½ cuillère à soupe (environ 7,5 ml) par application est suffisante pour couvrir tout le cuir chevelu. Laisser agir - sans couvrir - CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing pendant 15 minutes avant de rincer. Se laver les mains soigneusement après l'application. Après 15 minutes, le produit doit être rincé avec de l'eau et/ou les cheveux peuvent être lavés en ajoutant si nécessaire une quantité supplémentaire de shampoing normal afin de faciliter le nettoyage. Ensuite, les cheveux peuvent être séchés comme d'habitude.

La durée du traitement ne devrait pas dépasser 4 semaines. Dès l'obtention du résultat clinique escompté, les applications seront espacées ou remplacées si besoin par un autre traitement. S'il n'y a pas d'amélioration visible au bout de 4 semaines, une réévaluation du diagnostic peut être nécessaire.

Des traitements répétés par CLOBEX 500 microgrammes/g shampoing peuvent être utilisés pour traiter les poussées de psoriasis, à condition que le patient soit sous contrôle médical régulier.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

D : Dermatologie

D07 : Corticoïde, préparations dermatologiques

D07A : Corticoïdes non associés

D07AD : Corticoïdes d'activité très forte (classe I)

D07AD01 : Clobétasol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Dermocorticoïde d'activité très forte (classe I), sous une forme adaptée au cuir chevelu indiqué dans le psoriasis du cuir chevelu (le niveau de gravité du psoriasis n'est pas précisé) :

DERMOVAL gel (propionate de clobétasol, 500 microgrammes/g).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Traitements dermocorticoïdes d'activité moins forte indiqués dans le traitement du psoriasis (niveau de gravité non précisé, à l'exception des plaques très étendues) dont la forme galénique est adaptée au cuir chevelu (lotions et gels), en particulier :

Dipropionate de bétaméthasone :

- DIPROSONE 0,05 %, lotion
- BETNEVAL 0,1 %, émulsion pour application cutanée

Difluprednate

- EPITOPIC 0,05, gel pour application locale

Hydrocortisone - 17-butyrate

- LOCOÏD, lotion et LOCOÏD émulsion pour application cutanée

Fluocinolone acétonide

- SYNALAR 0,01 %, solution pour application cutanée
- TOPSYNE, solution pour application cutanée

- Spécialités ne contenant pas de dermocorticoïdes indiquées dans le traitement local du psoriasis du cuir chevelu :

- DAIVONEX 50 microgrammes par ml, solution pour cuir chevelu (traitement topique du psoriasis du cuir chevelu)
- APSOR 4 microgrammes/g, émulsion pour application cutanée (psoriasis léger à modéré du cuir chevelu)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé 2 études d'efficacité clinique versus placebo, 1 étude d'efficacité versus calcipotriol (DAIVONEX) et 1 étude d'efficacité versus clobétasol gel (DERMOVAL).

3.1.1. Etudes cliniques versus placebo (18075 et 18076)

Il s'agit de deux études randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles et multicentriques. Elles ont été réalisées en Amérique du nord suivant la même méthodologie.

A l'inclusion, les patients devaient être âgés de 12 ans et plus et avoir un psoriasis du cuir chevelu modéré à sévère défini par un score global de sévérité (GSS)¹ d'au moins 3 sur une échelle de 0 à 5.

La posologie du clobétasol shampooing était d'une application par jour pendant 15 min sur cheveux secs.

La durée de l'étude était de 4 semaines de traitement et 2 semaines de suivi.

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de succès défini par un score de GSS de 0 ou 1. Un score de GSS entre 2 et 5 était considéré comme un échec.

Résultats de l'étude 18075

La majorité des patients inclus avaient un psoriasis modéré (GSS initial = 3 dans 74% et 68% des cas).

Tableau 1 : Efficacité de clobétasol shampooing versus placebo dans l'étude 18075

	Clobétasol shampooing (n=99)	Placebo (n=49)	p
% de succès	28,3	10,2	0,012
GSS (moyenne ± écart type)	2,1 +/- 1,1	2,7 +/- 0,9	0,001

¹ GSS : score global de sévérité évalué sur une échelle de 0 (absence de symptômes cliniques) à 5 (symptômes cliniques très sévères : érythème maximum, desquamation importante sur des plaques très épaisses, et éventuellement pustules).

Le pourcentage de succès a été plus élevé dans le groupe clobéatasol shampooing (28,3%) que dans le groupe placebo (10,2%).

Résultats de l'étude 18076

La majorité des patients inclus avaient un psoriasis modéré (GSS = 3 dans 77% des cas du groupe clobéatasol et 71% des cas du groupe placebo).

Tableau 2 : Efficacité de clobéatasol shampooing versus placebo dans l'étude 18076

	Clobéatasol shampooing (n=95)	Placebo (n=47)	p
% de succès	42,1	2,1	<0,001
GSS (moyenne) ± écart-type	1,8 +/- 1,1	3,1 +/- 0,7	<0,001

Le pourcentage de succès a été plus élevé dans le groupe clobéatasol shampooing (42,1%) que dans le groupe placebo (2,1%).

Bien que les protocoles d'études des 2 études versus placebo soient similaires, les résultats ne sont pas du même ordre de grandeur et posent la question de la reproductibilité des résultats.

3.1.2. Etude clinique versus calcipotriol (2638)

Etude de non-infériorité, randomisée, versus calcipotriol en simple aveugle, en groupes parallèles et multicentrique.

A l'inclusion, les patients devaient être âgés de 12 ans et plus et avoir un psoriasis du cuir chevelu modéré à sévère défini par un GSS d'au moins 3 sur une échelle de 0 à 5. Au moins 2 cm² du cuir chevelu devaient être atteints.

La posologie du clobéatasol shampooing était d'une application par jour pendant 15 min et celle du calcipotriol était de deux applications par jour.

La durée du traitement a été de 4 semaines.

Les deux critères principaux d'évaluation étaient :

- le score total de sévérité (TSS)²,
- le score global de sévérité (GSS),

L'analyse principale était prévue en non infériorité sur la population per protocole. L'hypothèse de non infériorité n'a été fixée que sur le score TSS. Le clobéatasol shampooing devait être considéré comme non-inférieur au calcipotriol si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre le clobéatasol shampooing et le calcipotriol sur le TSS à J 28 était inférieure à 1,5.

Une analyse en supériorité était également prévue sur la population en ITT.

Résultats de l'étude 2638

151 patients ont été inclus, 76 sous clobéatasol shampooing et 75 sous calcipotriol. Le GSS moyen à l'inclusion était de 3,49 ± 0,60, correspondant à un psoriasis modéré.

² Le score total de sévérité du psoriasis (TSS) est défini par la somme des scores des érythèmes, de la desquamation et des épaisissements des plaques, chacun des scores étant gradué sur une échelle de 0 à 3. Le TSS varie de 0 à 9.

L'analyse per protocole (PP) a inclus 67 patients sous clobéatasol shampooing et 61 patients sous calcipotriol.

Tableau 3 : Efficacité sur les scores TSS et GSS moyens du clobéatasol shampooing versus calcipotriol dans l'étude 2638

Score	Temps	Clobéatasol shampooing (n=67)	Calcipotriol (n=61)	IC 95% pour la différence entre clobéatasol et calcipotriol *
TSS (PP)	J 0	4,82 ±1,97	4,99 ± 1,53	
	J 28	1,64 ± 1,49	1,94 ±1,35	[- 0,66 ; 0,18]**
GSS (PP)	J 0	3,42 ± 0,55	3,51 ± 0,62	
	J 28	1,42 ± 1,09	1,74 ± 1,17	[- 0,59 ; 0,06]**
TSS (ITT)	J 0	4,86 ±1,95	4,95 ± 1,49***	
	J 28	1,76 ± 1,57	2,26 ±1,64	[- 0,97 ; - 0,05]
GSS (ITT)	J 0	3,49 ± 0,60	3,51 ± 0,60	
	J 28	1,55 ± 1,20	2,03 ± 1,31***	[- 0,78 ; - 0,08]

* la comparaison entre les groupes a porté sur les valeurs finales et non sur l'évolution par rapport aux valeurs initiales.

** Hypothèse de non infériorité sur TSS uniquement. $\Delta = 1,5$

*** $p < 0,05$ par rapport à clobéatasol shampooing

Dans la population PP, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les 2 traitements à J 28 est de 0,18 sur le score TSS. Cette limite est plus basse que le seuil de non infériorité défini à 1,5 et permet de conclure que le clobéatasol shampooing est non inférieur au calcipotriol.

Dans la population PP, l'évolution moyenne du TSS a été de 3,18 dans le groupe clobéatasol versus 3,05 dans le groupe calcipotriol.

Dans l'analyse de supériorité sur la population en ITT, les scores TSS et GSS à J 28 sont significativement plus faibles dans le groupe clobéatasol shampooing que dans le groupe calcipotriol ($p < 0,05$).

3.1.3. Etude clinique versus clobéatasol gel (2665)

Etude de non infériorité versus clobéatasol gel et de supériorité versus placebo, randomisée, en simple aveugle, en groupes parallèles et multicentrique.

A l'inclusion, les patients devaient être âgés de 18 ans et plus et avoir un psoriasis du cuir chevelu modéré à sévère défini par un GSS d'au moins 3 sur une échelle de 0 à 5. Au moins 15 cm² du cuir chevelu devaient être atteints.

La posologie du clobéatasol shampooing était d'une application par jour pendant 15 min sur cheveux secs suivie d'un rinçage et la posologie du clobéatasol gel était d'une application par jour sans rinçage. La durée du traitement était de 4 semaines.

Les deux critères principaux d'évaluation étaient :

- le score total de sévérité (TSS)
- le score global de sévérité (GSS).

Le premier objectif de l'étude était de démontrer la non infériorité du clobéatasol shampooing versus clobéatasol gel sur le TSS. L'hypothèse de non infériorité n'a été fixée que sur le score TSS. Le clobéatasol shampooing devait être considéré comme non-inférieur au clobéatasol gel

si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre le clobétasol shampooing et le clobétasol gel à J 28 était inférieure à 1,5.

Le deuxième objectif était de démontrer la supériorité du clobétasol shampooing versus placebo sur le GSS et le TSS sur la population en ITT.

Résultats de l'étude 2665

140 patients ont été inclus, 63 sous clobétasol shampooing et 61 sous clobétasol gel et 20 dans le groupe placebo. Ils étaient âgés en moyenne de 18 à 78 ans.

L'analyse per protocole (PP) a inclus 57 patients sous clobétasol shampooing et 55 patients sous calcipotriol et 16 patients dans le groupe placebo.

Tableau 5 : Efficacité sur les scores moyens de clobétasol shampooing versus clobétasol gel et versus placebo dans l'étude 2665 -

	Temps	Clobétasol shampooing (n=57)	Clobétasol gel (n=55)	Placebo (n=16)	IC 95% pour la différence entre clobétasol shampooing et clobétasol gel *
TSS (PP)	J 0	5,5 ± 1,5	5,6 ± 1,6	5,8 ± 1,1	
	J 28	1,8 ± 1,7	1,1 ± 1,3	2,4 ± 1,6	[0,25 ; 1,29] **
GSS (PP)	J 0	3,5 ± 0,6	3,5 ± 0,6	3,6 ± 0,6	
	J 28	1,6 ± 1,2	1,1 ± 0,9	2,0 ± 1,0	
TSS (ITT)	J 0	5,5 ± 1,5	5,5 ± 1,7	5,6 ± 1,4	
	J 28	2,0 ± 1,9	1,2 ± 1,6	2,9 ± 2,0***	[0,24 ; 1,34]
GSS (ITT)	J 0	3,5 ± 0,6	3,5 ± 0,6	3,7 ± 0,6	
	J 28	1,7 ± 1,3	1,1 ± 1,0	2,4 ± 1,2***	

* la comparaison entre les groupes a porté sur les valeurs finales et non sur l'évolution par rapport aux valeurs initiales.

** Hypothèse de non infériorité sur TSS uniquement. $\Delta = 1,5$

*** $p < 0,05$ par rapport à clobétasol shampooing

Dans la population PP, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les 2 traitements à J 28 est de 1,29 sur le score TSS. Cette limite est plus basse que le seuil de non infériorité défini à 1,5 et permet de conclure que le clobétasol shampooing est non inférieur au clobétasol gel. L'évolution moyenne du TSS a été de 3,7 dans le groupe clobétasol shampooing, de 4,5 dans le groupe clobétasol gel et de 3,4 dans le groupe placebo.

Dans l'analyse en supériorité par rapport au placebo sur la population en ITT, les scores GSS et TSS à J28 sont plus faibles dans le groupe clobétasol shampooing que dans le groupe placebo ($p < 0,05$), permettant de conclure à la supériorité du clobétasol shampooing au placebo.

3.2. Tolérance

Tolérance locale

Au cours des études cliniques, 3 patients (0,5%) traités par le clobétasol shampooing ont arrêté le traitement à la suite d'un effet indésirable attribué au traitement.

Les résultats de tolérance dans les études ayant comparé le clobétasol shampooing à un autre principe actif sont les suivants :

- au cours de l'étude 2638 versus calcipotriol, 1 événement indésirable lié au traitement est survenu sous clobétasol shampooing et 23 sous calcipotriol. Aucun patient sous

clobétasol shampooing n'a interrompu l'étude suite à un effet indésirable, alors qu'ils étaient 7 dans ce cas dans le groupe traité par calcipotriol.

- au cours de l'étude 2665 versus clobétasol gel, 2 événements indésirables liés au traitement sont survenus sous clobétasol shampooing, 1 sous clobétasol gel et 2 sous placebo. Seuls 2 patients du groupe placebo ont interrompu l'étude suite à un effet indésirable.

D'après le RCP, les effets indésirables attribués à clobétasol shampooing ont été des effets cutanés locaux (inconfort cutané, acné, irritation, prurit, urticaire, télangiectasie, atrophie cutanée...) et des effets oculaires (brûlures ou picotements des yeux).

Tolérance générale

Une étude de tolérance a été réalisée pour évaluer l'effet du clobétasol shampooing sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il s'agissait d'une étude randomisée en aveugle pendant 4 semaines ayant comparé le clobétasol shampooing et le clobétasol gel. Cette étude a porté sur de petits effectifs (14 et 12 patients). Une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire a été observée chez 1 patient recevant le clobétasol gel. Aucune suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire n'a été observée chez les patients recevant le clobétasol shampooing.

Par ailleurs, sur la base des études pharmacocinétiques et cliniques, le RCP mentionne que « CLOBEX devant être appliqué pendant seulement 15 min avant d'être rincé, l'absorption systémique est rarement observée et en conséquence le risque de suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire est très faible en comparaison avec des corticostéroïdes puissants qui ne se rincent pas ».

3.3. Conclusion

L'efficacité du clobétasol shampooing a été montrée dans 4 études contrôlées : deux études versus placebo (18075 et 18076) et 2 études versus comparateurs actifs (2638 et 2665).

Dans l'étude 2638, le clobétasol shampooing a été comparé au calcipotriol (analogue de la vitamine D3 de référence) chez des patients ayant un psoriasis de gravité modérée. Après 4 semaines de traitement, le clobétasol shampooing a été supérieur au calcipotriol en termes d'amélioration du score TSS (IC95 [- 0,66 ; 0,18]) et du score GSS (IC95 [- 0,59 ; 0,06]), ($p < 0,05$).

Dans l'étude 2665, le clobétasol shampooing a été comparé au clobétasol gel (sans rinçage) chez des patients ayant un psoriasis de gravité modérée. Après 4 semaines de traitement, le shampooing a été non inférieur au gel (au seuil de $\Delta = 1,5$) en termes d'amélioration du score TSS (IC95 [0,25 ; 1,29]).

Il aurait été préférable d'utiliser comme critère de jugement le pourcentage de succès d'après le GSS dans toutes les études. Le choix d'un score différent et moins exigeant (TSS) rend les résultats des études versus comparateur actif difficilement interprétables.

Concernant la tolérance, il a été observé moins d'effets indésirables locaux dans le groupe traité par clobétasol shampooing que dans le groupe calcipotriol. Les données fournies ne montrent pas de différence sur la tolérance locale entre le clobétasol shampooing et le clobétasol gel.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, non infectieuse, non contagieuse et le plus souvent bénigne mais qui peut avoir un retentissement psycho-social grave dans ses formes sévères.

CLOBEX shampooing est un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de CLOBEX shampooing sur le cuir chevelu est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par le psoriasis est important du fait de sa fréquence et de sa gravité potentielle. Il est modéré dans la population concernée par l'indication.

La prise en charge des patients atteints de psoriasis modéré du cuir chevelu n'est pas un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu de cette spécialité d'impact en termes de qualité de vie par rapport aux thérapeutiques existantes.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CLOBEX.

Le service médical rendu par CLOBEX shampooing est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

CLOBEX shampooing n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à DERMOVAL gel.

4.3. 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 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.

Il existe peu de traitements topiques indiqués dans le psoriasis du cuir chevelu : les dermocorticoïdes et les analogues de la vitamine D3. Les formes émulsion, gel, lotion et shampooing sont particulièrement adaptées au traitement de l'atteinte du cuir chevelu. CLOBEX shampooing est un corticoïde de niveau I applicable pendant 15 min et rinçable.

Le psoriasis du cuir chevelu peut être classé en 3 niveaux de gravité, léger, modéré et sévère. CLOBEX shampooing est indiqué uniquement dans le psoriasis modéré du cuir chevelu. Sa durée d'utilisation est limitée à 4 semaines au maximum.

Comme pour tous les corticoïdes locaux, un effet rebond est possible avec CLOBEX. Si un relais est nécessaire, il est possible d'utiliser un analogue de la vitamine D3 (calcipotriol, tacalcitol).

4.4. Population cible

Au Royaume Uni, une étude épidémiologique³ réalisée en 2005 ayant porté sur 8 millions de personnes a estimé la prévalence du psoriasis traité de 1,5% dans la population générale. Si on extrapole ces données à la population française, 950 000 personnes seraient traitées pour un psoriasis.

D'après les experts, la prévalence du psoriasis du cuir chevelu serait environ de 50%.

Le psoriasis léger du cuir chevelu est fréquent alors que les atteintes sévères sont rares. On peut estimer le psoriasis modéré du cuir chevelu à environ 1/3 des cas.

D'après ces données, la population cible de CLOBEX shampooing serait de l'ordre de 160.000 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 les indications et posologies de l'AMM.

La Commission de la Transparence souhaite la mise en place d'une étude de suivi auprès de patients traités par CLOBEX en France dont l'objectif est de documenter, en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients recevant ce traitement (localisation et sévérité des lésions de psoriasis, autre pathologie dermatologique, traitements antérieurs)
- les modalités d'utilisation de CLOBEX (posologie, durée de traitement, fréquence des retraitements...) et les modalités du traitement d'entretien.
- la spécialité du prescripteur (dermatologie, médecine générale.....)
- la fréquence de l'amélioration des lésions sous CLOBEX.

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

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription de l'AMM.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

³ Gelfand J.M. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom, a population-based study. Arch Dermatol ; déc 2005 ; V14 ; 1537-41