

AVIS DE LA COMMISSION

23 juillet 2003

ELIDEL 1 % crème Tube de 30 g

NOVARTIS PHARMA S.A.S

pimécrolimus

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Prescription restreinte aux dermatologues et aux pédiatres

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

Principe actif

pimécrolimus

Originalité

Nouveau principe actif (immunosuppresseur topique) d'une classe pharmacologique actuellement représentée par le tacrolimus (PROTOPIC).

Il est souligné que dans le cadre de l'AMM, les indications thérapeutiques de pimécrolimus (ELIDEL), traitement de 1^{ère} intention ne sont pas superposables à celles de tacrolimus (PROTOPIC) traitement de 2^{ème} intention.

Indications

ELIDEL est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique **légère à modérée** (eczéma), chez les patients âgés de 2 ans et plus pour :

- le traitement à court terme des signes et des symptômes
- le traitement intermittent à long terme pour prévenir la progression vers de nouvelles poussées.

Posologie

ELIDEL devra être prescrit par des médecins ayant l'expérience des traitements locaux de la dermatite atopique.

Les données issues des études cliniques soutiennent le traitement intermittent par ELIDEL jusqu'à 12 mois.

Si aucune amélioration ne survient après 6 semaines de traitement, ou dans le cas d'une exacerbation de la maladie, ELIDEL devra être arrêté et d'autres thérapeutiques devront être envisagées.

Adultes

Appliquer une fine couche d'ELIDEL deux fois par jour sur la peau lésée et masser délicatement jusqu'à résorption complète. Chaque zone cutanée atteinte devra être traitée par ELIDEL jusqu'à disparition des lésions, puis le traitement devra être arrêté.

ELIDEL peut être appliqué sur toutes les surfaces cutanées, y compris la tête et le visage, le cou et les plis, à l'exception des muqueuses. ELIDEL ne doit pas être appliqué sous occlusion.

Dans la prise en charge à long terme de la dermatite atopique (eczéma), le traitement par ELIDEL doit être instauré dès l'apparition des premiers signes et symptômes de la dermatite atopique pour prévenir les poussées de la maladie.

ELIDEL doit être appliqué deux fois par jour tant que les signes et symptômes persistent. Si le traitement est interrompu, il devra être repris dès la première réapparition de signes et symptômes afin d'éviter une poussée de la maladie.

Des émoullients peuvent être appliqués immédiatement après l'utilisation d'ELIDEL.

En raison du faible niveau d'absorption systémique du pimécrolimus, il n'existe aucune restriction concernant la dose totale quotidienne appliquée, l'étendue de la surface corporelle traitée ou la durée du traitement.

Enfants

Pour les enfants (2 à 11 ans) et les adolescents (12 à 17 ans), la posologie et le mode d'administration sont les mêmes que pour les adultes.

L'utilisation d'ELIDEL chez les patients âgés de moins de 2 ans n'est pas recommandée jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles.

MEDICAMENTS COMPARABLES

Classement ATC 2003-1

D	:	Dermatologie
11	:	Autres préparations dermatologiques
A	:	Autres préparations dermatologiques
X	:	Autres médicaments dermatologiques

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

Il existe un médicament de la même classe pharmacothérapeutique dans le traitement de la dermatite atopique : tacrolimus (PROTOPIC) qui partage une partie des indications de pimécrolimus.

Médicaments à même visée thérapeutique :

- Enfant : dermocorticoïdes
- Adulte : dermocorticoïdes
photothérapie : UVA - UVB (dermatite atopique modérée)

ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Efficacité

Traitement à court terme

Enfants et adolescents : (dermatite atopique légère à modérée)

Deux études versus excipient ont été menées chez 403 patients âgés de 2 à 17 ans traités deux fois par jour par ELIDEL pendant 6 semaines. Les données des deux études ont été regroupées.

Critère de jugement : Evaluation globale de l'investigateur sur l'état lésionnel à 6 semaines (IGA)

Critères secondaires : Prurit et EASI (Eczema Area Severity Index :index de gravité de la zone d'eczéma)

Résultats (critère de jugement et critères secondaires) :

Paramètre	Critère	ELIDEL 1% (N = 267)	Excipient (N = 136)	p
IGA*	Disparition totale ou quasi-totale	93 (34,8 %)	25 (18,4 %)	S
IGA*	Amélioration	160 (59,9%)	45 (33 %)	Non calculé
Prurit*	Absent ou léger	151 (56,6%)	46 (33,8 %)	S
EASI*	Global (modification moyenne en %)	- 43,6	- 0,7	S
EASI*	Tête/cou (modification moyenne en %)	- 61,1	+ 0,6	S

* IGA :Evaluation globale de l'investigateur

* EASI : Eczema Area Severity Index (index de gravité de la zone d'eczéma) : modification moyenne en % des signes cliniques (érythème, infiltration, excoriation, lichénification et de la surface corporelle atteinte)

Adultes : (dermatite atopique modérée à sévère)

Dans une étude de recherche de dose (N=260 patients) versus excipient et betaméthasone valérate à 0,1 % (activité forte), pimécrolimus (ELIDEL) était moins efficace que le comparateur actif après 3 semaines de traitement.

Traitement à long terme

Enfants et adolescents (dermatite atopique légère à modérée)

Une étude du traitement à long terme a été menée chez 713 enfants et adolescents (2 à 17 ans).

Groupe 1: pimécrolimus (N=474)

Groupe 2: excipients (N=237)

pimécrolimus était utilisé dès les premiers signes de prurit et d'érythème, afin de prévenir une poussée de dermatite atopique.

Un traitement par un dermocorticoïde d'activité forte (difluprednate : EPITOPIC) a été instauré en cas de poussées de la maladie non contrôlée par pimécrolimus. Lorsque la corticothérapie était initiée pour le traitement des poussées, le traitement par pimécrolimus était interrompu.

Critère de jugement : incidence des poussées de dermatite atopique à 6 mois

Critères secondaires : EASI, évaluation globale de l'investigateur, évaluation du patient, épargne de l'usage de dermocorticoïdes

Résultats (critère de jugement et critères secondaires) :

- Proportion plus élevée de patients dans le groupe pimécrolimus n'ayant pas présenté de poussée :

 - .au cours des 6 mois (enfants [pimécrolimus : 61 % ; témoins : 34 %]) ;

 - .au cours des 12 mois de traitement (enfants [pimécrolimus : 51 % ; témoins : 28 %])

- Meilleure efficacité de pimécrolimus sur tous les critères secondaires (EASI, évaluation globale de l'investigateur, évaluation du patient). Le prurit a été contrôlé au cours de la première semaine de traitement par pimécrolimus.

- Epargne de l'usage de dermocorticoïdes : 57% des patients traités par pimécrolimus et 32% des patients traités par le témoin n'ont pas utilisé de dermocorticoïdes au cours des 12 mois.

L'efficacité d'ELIDEL s'est maintenue jusqu'au 12^{ème} mois en se réduisant au cours du temps..

Adultes (dermatite atopique modérée à sévère)

1 - Une étude versus excipient d'une durée de 6 mois a été menée chez 192 adultes

Groupe 1: pimécrolimus (N=96)

Groupe 2: excipients (N=96)

pimécrolimus était utilisé dès les premiers signes de prurit et d'érythème, afin de prévenir une poussée de dermatite atopique.

Un traitement par un dermocorticoïde d'activité forte a été instauré en cas de poussées de la maladie non contrôlée par pimécrolimus. Lorsque la corticothérapie était initiée pour le traitement des poussées, le traitement par pimécrolimus était interrompu.

Critère de jugement : épargne de l'utilisation d'un dermocorticoïde (pourcentage de jours avec dermocorticoïde)

Résultat :

Un dermocorticoïde a été utilisé :

- 14,2 % de jours dans le groupe pimécrolimus
- 37,2 % de jours dans le groupe témoin ($p < 0,001$).

Critère secondaire :

50 % (48) des patients traités par pimécrolimus n'ont présenté aucune poussée versus 24 % (23) des patients dans le groupe excipient.

2 - Une étude de tolérance pendant 1 an a comparé :
groupe 1 : pimécrolimus (ELIDEL) N=328
groupe 2 : triamcinolone acétonide crème (activité modérée) pour le tronc et les extrémités associé à l'acétate d'hydrocortisone crème (activité faible) pour le visage, le cou et les plis (N=330).

La moitié des patients du groupe contrôle a reçu des corticoïdes locaux sur plus de 95 % de la durée de l'étude.

Le critère secondaire est un critère d'efficacité : score EASI (index de gravité de la zone d'eczéma)

Résultat (critère secondaire) : moindre efficacité de pimécrolimus (ELIDEL) versus triamcinolone acétonide crème (activité modérée) pour le tronc et les extrémités associé à l'acétate d'hydrocortisone crème (activité faible) pour le visage, le cou et les plis.

Il n'existe pas de données pour une durée de traitement supérieure à un an.

Les fréquences d'application supérieures à deux fois par jour n'ont pas été étudiées.

Autres études

Des études de tolérance ont démontré qu'ELIDEL n'a pas entraîné de sensibilisation de contact, de phototoxicité ou de photosensibilisation ni d'irritation cumulative.

Le potentiel d'atrophogénicité d'ELIDEL a été évalué chez l'homme comparativement à deux dermocorticoïdes d'activité forte et modérée (bétaméthasone-17-valérate crème à 0,1 % ; acétonide de triamcinolone, crème à 0,1 %) et à l'excipient chez 16 volontaires sains traités pendant 4 semaines.

Les deux dermocorticoïdes ont induit une réduction significative de l'épaisseur de la peau mesurée par échographie, comparativement à ELIDEL et à son excipient, qui n'ont pas induit de diminution de l'épaisseur de la peau.

Effets indésirables

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des réactions au niveau du site d'application, rapportées par environ 19 % des patients traités par ELIDEL et 16% de ceux du groupe témoin. Ces réactions sont généralement survenues en début de traitement et ont été légères à modérées et de courte durée.

ELIDEL peut induire des réactions légères et transitoires au niveau du site d'application telle qu'une sensation de chaleur et/ou de brûlure. Si la réaction au site d'application est sévère, le rapport bénéfice/risque du traitement devra être réévalué.

L'effet à long terme sur la réponse immunitaire locale de la peau et sur l'incidence des cancers cutanés n'est pas connu.

Les patients ayant une dermatite atopique sont susceptibles de développer des infections cutanées superficielles y compris l'eczéma herpeticum. (éruption varicelliforme de Kaposi), le traitement par ELIDEL peut être associé à un risque accru d'infections cutanées par le virus herpès simplex ou eczéma herpeticum (se manifestant comme une extension rapide de lésions vésiculeuses et érosives).

En présence d'une infection cutanée à herpès simplex, le traitement par ELIDEL au site de l'infection devra être interrompu jusqu'à la disparition de l'infection virale.

Etant donné le faible taux d'absorption systémique d'ELIDEL, une éventuelle interaction systémique avec les vaccinations est improbable. Toutefois, cette interaction n'a pas été étudiée. Par conséquent, il est recommandé d'administrer les vaccins au cours des périodes d'interruption du traitement chez les patients ayant une maladie étendue.

ELIDEL n'a pas de pouvoir photocarcinogène chez l'animal. Toutefois, puisque la pertinence de ces données n'est pas connue chez l'homme, l'exposition excessive de la peau aux rayons ultraviolets y compris les traitements par solarium, ou PUVA, UVA ou UVB doit être évitée pendant le traitement par ELIDEL.

Conclusion

En terme d'efficacité :

Aucune étude comparative n'a été réalisée :

- versus tacrolimus PROTOPIC (non disponible lors du développement de pimécrolimus).
- versus les dermocorticoïdes (traitement de 1^{ère} intention) chez l'enfant
- versus les dermocorticoïdes (traitement de 1^{ère} intention) chez l'adulte dans la dermatite atopique légère

Par ailleurs, l'efficacité de pimécrolimus ELIDEL est inférieure à celle d'un dermocorticoïde dans la dermatite atopique modérée en traitement à court terme chez l'adulte.

En terme de tolérance :

- L'effet à long terme du traitement sur le système immunitaire n'a pas été établi.
- Le risque de cancers cutanés liés à une immunosuppression locale n'est pas connu.
- La tolérance n'a pas été évaluée en cas de surinfection.

La Commission dispose d'une documentation du même ordre que celle versée dans le dossier tacrolimus (PROTOPIC). Elle ne dispose donc pas d'éléments pouvant la conduire à proposer une autre place que celle de tacrolimus (PROTOPIC) dans la stratégie thérapeutique.

En conséquence, de même que tacrolimus (PROTOPIC), cette spécialité doit être réservée au traitement de 2^{ème} intention de la dermatite atopique en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels bien conduits, chez les malades âgés de 2 ans et plus.

CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
--

Service médical rendu

La dermatite atopique est une dermatose prurigineuse chronique, fréquente, récidivante qui outre ses répercussions psycho-sociales, peut entraîner des surinfections cutanées.

le rapport efficacité/effets indésirables est :

- faible chez l'enfant
- faible chez l'adulte.

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

En l'état actuel du dossier, l'utilisation du pimécrolimus doit être limitée au traitement de deuxième intention.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par cette spécialité est :

- faible chez l'enfant
- faible chez l'adulte.

4.2 Amélioration du service médical rendu

La Commission ne dispose d'aucune donnée permettant de qualifier le niveau d'amélioration du service médical rendu .

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la dermatite atopique légère à modérée de l'enfant (2 ans et plus) et de l'adulte, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels bien conduits, picrolimus (ELIDEL) peut être une alternative à ces traitements.

Population cible

La population cible de ELIDEL est estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

- une prévalence de la dermatite atopique de l'ordre de 5% chez l'enfant (2 à 15 ans) et de 1% chez l'adulte
- les formes légères à modérées représentant 95% des dermatites atopiques chez l'enfant et 75% à 85% chez l'adulte

Sur ces bases, 965 000 personnes seraient atteintes de dermatite atopique en France dont 480 000 enfants de 2 à 15 ans. Parmi ces patients, environ 820 000 à 868 200 présenteraient une forme légère à modérée dont 456 000 enfants de 2 à 15 ans.

Selon les experts 5% à 10% des patients atteints de dermatite atopique légère à modérée présenteraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels soit 41 000 à 86 800 patients (dont 22 800 à 45 600 enfants de 2 à 15 ans).

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 le cadre d'un traitement de 2^{ème} intention.

Un statut de médicament d'exception est proposé.

Dans ce cas une fiche d'information thérapeutique précisant les critères permettant d'identifier les patients relevant des indications retenues et les modalités de prescription et de suivi serait établie.

La Commission devra être informée régulièrement des résultats des études post-commercialisation menées par la firme suite à la procédure de reconnaissance mutuelle :

- l'évaluation du risque à long terme de survenue de cancers cutanés
- l'évaluation de la sécurité à long terme et de l'incidence des cancers chez les enfants
- l'effet sur la réponse vaccinale chez l'enfant.

La Commission souhaite des données complémentaires concernant l'évolution à l'arrêt du traitement et l'efficacité en cas de surinfection.

Le dossier sera réexaminé dans un délai d'un an. A cette occasion la firme devra fournir les données sur les conditions d'utilisation de cette spécialité.

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

4.3.2 Taux de remboursement : 35 %