

AVIS DE LA COMMISSION

25 février 2004

DAIVOBET 50 microgrammes / 0,5 mg / g, pommade

Tube de 60g

LEO PHARMACEUTICALS PRODUCTS LTD

calcipotriol 50 µg / bétaméthasone 0,500 mg / g

Liste I

Date de l'AMM : 12 février 2003

Caractéristiques de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Calcipotriol 50 µg / bétaméthasone 0,500 mg / g

1.2. Originalité

Première association fixe dans le traitement du psoriasis permise par une innovation galénique ayant abouti au développement d'un véhicule garantissant la stabilité chimique de l'association des 2 principes actifs qui ne peuvent normalement être mélangés en raison d'une incompatibilité de pH.

1.3. Indication

Traitement topique initial du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), relevant d'un traitement topique.

1.4. Posologie

Daivobet doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée de 4 semaines ne doit pas être dépassée. 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.

Il n'y a pas d'expérience pour un usage répété. Il n'existe pas de recommandations pour un usage de ce produit chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

1.5. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Il sera demandé au patient d'éviter une application ou un transfert accidentel sur le visage, le cuir chevelu, la bouche et les yeux et de se laver les mains après chaque utilisation.

Il sera conseillé au patient de ne pas dépasser la dose maximale recommandée par semaine (100 g) en raison du risque de survenue d'hypercalcémie, réversible à l'arrêt du traitement.

...

La peau du visage et de la région génitale est très sensible aux corticoïdes. Ces zones ne doivent être traitées que par des corticoïdes faibles. Un traitement à long terme de ces zones doit être évité

...

Il n'y a pas d'expérience sur l'utilisation de ce produit sur le cuir chevelu...

Cf. R.C.P.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (Cf. R.C.P.)

D	:	Médicaments dermatologiques
05	:	Médicaments contre le psoriasis
A	:	Médicaments contre le psoriasis à usage topique
X	:	Autres médicaments contre le psoriasis à usage topique
52	:	Calcipotriol et associations

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Les principes actifs de DAIVOBET sont présents dans d'autres spécialités sous forme non associée.

Il n'existe pas d'autres spécialités, dans le traitement topique du psoriasis, qui soient des associations fixes de plusieurs principes actifs.

2.2.1.1 dermocorticoïdes d'activité forte :

amcinomide :	PENTICORT (pommade et crème)
bétaméthasone :	BETNEVAL (pommade et crème) CELESTODERM 0,1 % (crème) DIPROSONE (pommade et crème)
desonide :	DESONIDE RPG 0,1 % (crème) LOCATOP 0,1 % (crème)
diflucortolone :	NERISONE (pommade et crème) NERISONE gras (crème)
difluprednane :	EPITOPIC (crème)
fluclorolone :	TOPILAR (pommade et 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)
halcinonide :	HALOG (crème)
hydrocortisone :	EFFICORT HYDROPHILE 0,127 % (crème) EFFICORT LIPOPHILE 0,127 % (crème) LOCOÏ D (pommade et crème)

2.2.1.2 analogues de la vitamine D et dérivés de la vitamine A :

Les analogues de la vitamine D :

calcipotriol :	DAIVONEX 0,005%,	<i>taux de remboursement 65%</i>
calcitriol :	SILKIS 3 µg/g	<i>taux de remboursement 35%</i>
tacalcitol :	APSOR 4 µg/g (pommade)	<i>taux de remboursement 65%</i>

SILKIS n'est inscrit sur la liste des spécialités remboursables que pour le traitement du psoriasis en plaques (léger à modéré) localisé au visage et aux grands plis chez l'adolescent et l'adulte.

Les dérivés de la vitamine A :

tazarotène : ZORAC 0,05 % et 0,1 % (gel) *taux de remboursement 35%*

2.2.2 Evaluation concurrentielle

2.2.2.1 Pour les dermocorticoïdes d'activité forte :

- le premier en nombre de journées de traitement :
DIPROSONE (tube de 30 g)
- le plus économique en coût de traitement :
PENTICORT (tube de 30 g)
- le dernier produit inscrit :
DESONIDE RPG 0,1 % (tube de 30 g) – JO du 3 mai 1996

2.2.2.2 Pour les analogues de la vitamine D et les dérivés de la vitamine A :

- le premier en nombre de journées de traitement :
DAIVONEX 0,005%, pommade (tube de 120 g)
- les plus économiques en coût de traitement :
DAIVONEX 0,005%, pommade ou crème (tube de 120 g)
- les derniers inscrits :
APSOR 4 µg/g, pommade (tubes de 15 g et 60 g) - JO du 30 mars 2000

Et uniquement pour le traitement du psoriasis en plaques (léger à modéré) localisé au visage et aux grands plis :

SILKIS 3µg/g, pommade (tubes de 30 g et 100 g) – JO du 2 septembre 2003

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des médicaments indiqués dans le traitement topique du psoriasis.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Quatre études internationales randomisées, en double aveugle ont été réalisées chez des patients atteints de psoriasis sur au moins 10 % de la surface du tronc ou des membres. Elles ont inclus 1536 patients traités par DAIVOBET, à la posologie d'une application par jour. Le critère principal, dans toutes les études, était la diminution du score de PASI (Psoriasis Area Severity Index).

Le score de PASI prend en compte l'extension de la lésion, la sévérité de la rougeur, l'épaisseur et la desquamation et peut varier de 0 (pas de psoriasis) à 64 (cas le plus sévère).

	Etude 9905	Etude 0003	Etude 0002	Etude 0001
Nombre de patients par groupe	Daivobet (1/j) <u>152</u> Daivobet (2/j) <u>237</u> Calcipotriol (2/j) <u>231</u> placebo <u>208</u>	Daivobet (1/j) <u>490</u> Bétaméthasone (1/j) <u>476</u> Calcipotriol (1/j) <u>480</u> placebo <u>157</u>	- G1 : Daivobet (1/j) 8 semaines puis calcipotriol (1/j) 4 semaines <u>322</u> -G2 : Daivobet (1/j) 4 semaines puis Daivobet (2j/sem) et calcipotriol (5j/sem) 8 semaines <u>323</u> - G3 : Calcipotriol (2/j) 12 semaines <u>327</u>	- Daivobet (4 semaines) puis calcipotriol (4 semaines) (1/j) <u>249</u> - tacalcitol (1/j) <u>252</u>
Durée de traitement	4 semaines	4 semaines	12 semaines	8 semaines
% de réduction du score de PASI entre le début et la fin du traitement	Daivobet (1/j) <u>-68.6%</u> Daivobet (2/j) <u>-73.8%</u> calcipotriol <u>-58.8%</u> Placebo <u>-26.6%</u> <i>p<0,001 entre Daivobet et calcipotriol ou placebo</i>	Daivobet <u>-71.3%</u> bétaméthasone <u>-57.2%</u> calcipotriol <u>-46.1%</u> Placebo <u>-22.7%</u> <i>p<0,001 entre Daivobet et tous les groupes</i>	- G1 : Daivobet (1/j) 8 semaines <u>-73.3%</u> - G2 : Daivobet (1/j) 4 semaines <u>-68.2%</u> - G3 : calcipotriol <u>-64.1%</u> <i>p<0,001 entre Daivobet (1/j) 8 semaines et calcipotriol</i>	Après 4 semaines de traitement : - Daivobet <u>-65%</u> -tacalcitol <u>-33.3%</u> <i>p<0,001</i> Après 8 semaines de traitement : - Daivobet <u>-59.0%</u> -tacalcitol <u>-38.4%</u> <i>p<0,001</i>

	Etude 9905	Etude 0003	Etude 0002	Etude 0001
Critères secondaires	% de réduction du score de PASI après 1 sem. de traitement : - Daivobet (1/j) <u>-45,5%</u> - Daivobet (2/j) <u>-47,6%</u> - calcipotriol <u>-33,6%</u> - Placebo <u>-20,0%</u> <i>p<0,001 entre Daivobet et calcipotriol ou placebo</i> Contrôle de la maladie à la fin du traitement (% de patients répondeurs*) : - Daivobet (1/j) <u>63,3%</u> - Daivobet (2/j) <u>73,5%</u> - calcipotriol <u>50,7%</u> - Placebo <u>9,2%</u> <i>P<0,05 entre Daivobet et tous les groupes</i>	% de réduction du score de PASI après 1 sem. de traitement : - Daivobet <u>-39,2%</u> - bétaméthasone <u>-33,3%</u> - calcipotriol <u>-23,4%</u> - Placebo <u>-18,1%</u> <i>p<0,001 entre Daivobet et tous les groupes</i> Contrôle de la maladie à la fin du traitement (% de patients répondeurs*) : - Daivobet <u>56,3%</u> - bétaméthasone <u>37,0%</u> - calcipotriol <u>22,3%</u> - Placebo <u>10,2%</u> <i>p<0,001 entre Daivobet et tous les groupes</i>	Contrôle de la maladie après 8 semaines de traitement (% de patients répondeurs*) : - G1 : Daivobet (1/j) 8 semaines <u>55,3%</u> - G2 : Daivobet (1/j) 4 semaines <u>47,7%</u> - G3 : calcipotriol <u>40,7%</u> <i>p<0,001 entre Daivobet (1/j) 8 semaines et calcipotriol</i>	% de réduction du score de PASI après 2 sem. de traitement : - Daivobet <u>-50,5%</u> - tacalcitol <u>-24,5%</u> <i>p<0,001</i> Contrôle de la maladie après 4 semaines de traitement (% de patients répondeurs*) : - Daivobet <u>57,6%</u> - tacalcitol <u>17,0%</u> <i>p<0,001</i> Contrôle de la maladie après 8 semaines de traitement (% de patients répondeurs*) : - Daivobet <u>50,8%</u> - tacalcitol <u>23,5%</u> <i>p<0,001</i>
Tolérance	EI lésionnel ou péri-lésionnel (% de patients) - Daivobet (1/j) <u>9,9</u> - Daivobet (2/j) <u>10,6</u> - calcipotriol <u>19,8</u> - Placebo <u>12,5</u> <i>p<0,05 entre Daivobet (1 ou 2 / j) et calcipotriol</i> Aucun EI grave lié au traitement arrêts prématurés de traitement pour EI : - Daivobet (1/j) <u>0</u> - Daivobet (2/j) <u>0</u> - calcipotriol <u>1,7%</u> - Placebo <u>1,0%</u>	EI lésionnel ou péri-lésionnel (% de patients) - Daivobet <u>6,0</u> - bétaméthasone <u>4,9</u> - calcipotriol <u>11,4</u> - Placebo <u>13,6</u> <i>p<0,05 entre Daivobet et calcipotriol ou placebo</i> Aucun EI grave lié au traitement arrêts prématurés de traitement pour EI : - Daivobet <u>0,6%</u> - bétaméthasone <u>1,1%</u> - calcipotriol <u>3,1%</u> - Placebo <u>7,6%</u>	Atteinte cutanée (% de patients) - Daivobet (1/j) 8 semaines <u>5,3</u> - Daivobet (1/j) 4 semaines <u>7,7</u> - calcipotriol <u>18,0</u> arrêts prématurés de traitement pour EI avant 4 sem. de traitement (cutanés dans tous les cas) : - Daivobet (1/j) 8 semaines <u>0</u> - Daivobet (1/j) 4 semaines <u>0,3%</u> - calcipotriol <u>1,8%</u>	EI lésionnel ou péri-lésionnel (% de patients), au cours des 4 premières semaines de traitement : - Daivobet <u>2,9</u> - tacalcitol <u>11,8</u> <i>p<0,001</i> arrêts prématurés de traitement pour EI avant 8 semaines (cutanés dans tous les cas) : - Daivobet <u>2,8%</u> - tacalcitol <u>4,8%</u>

* définition des patients répondeurs : patients ayant été blanchis ou remarquablement améliorés selon l'avis de l'investigateur.

Il a été montré une diminution significative du score de PASI dès la première semaine de traitement sous DAIVOBET.

3.1. Conclusion

Efficacité

Dans les études présentées, il a été montré une différence significative en faveur de l'association calcipotriol / bétaméthasone, à raison d'une application par jour, sur les produits de comparaison, en particulier par rapport à chacun des constituants de l'association, isolément, ou par rapport au tacalcitol, quant au pourcentage de diminution du score de PASI.

La réduction du score de PASI obtenue avec DAIVOBET dans ces études a été de 65 à 73 %.

La Commission ne dispose pas :

- d'étude comparant DAIVOBET (association fixe) à chacun de ses constituants appliqué conjointement,
- de données évaluant l'effet de cette association fixe sur l'observance.

Tolérance

Dans les études présentées, les effets indésirables les plus fréquents ont été mineurs et cutanés (prurit, essentiellement) et ont été rapportés par 3 à 10 % des patients.

Ce pourcentage est significativement moindre que celui observé avec le calcipotriol seul ou avec le tacalcitol et comparable avec celui observé avec la bétaméthasone.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans certaines de ses formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de DAIVOBET est important.

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques locales.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

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).

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.

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 initial du psoriasis en plaques ne dépassant pas 30% de la surface corporelle. En l'état actuel du dossier, il ne doit pas être appliqué sur le visage, au niveau des plis ni sur le cuir chevelu. Il n'existe pas de recommandations pour un usage chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Le traitement ne doit pas dépasser 4 semaines.

4.4. Population cible

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse d'évolution chronique qui, selon les données de prévalence classiquement retrouvées dans la littérature, atteindrait 2 à 3 % de la population générale, soit 1,185 à 1,777 millions de patients.

Environ 90 % de ces patients auraient plus de 20 ans et 85 % d'entre eux auraient un psoriasis en plaques.

Parmi ces patients, environ 25 % d'entre eux auraient un psoriasis limité au visage et sont à exclure de la population cible.

Il faut également exclure les patients ayant un psoriasis limité aux plis ou ayant une atteinte de la surface corporelle supérieure à 30 %. D'après les avis d'experts, ces patients représenteraient respectivement 1 et 10 % des patients atteints de psoriasis.

La population cible de DAIVOBET serait donc de l'ordre de 610.000 à 915.000 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 toutes les indications de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement :

Le conditionnement est adapté à la posologie.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %