

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 septembre 2016

*esdépalléthrine, butoxyde de pipéronyle***SPREGAL, lotion en flacon pressurisé**

1 flacon pressurisé fer de 112g (CIP : 34009 332 185 1 5)

Laboratoire OMEGA PHARMA

Code ATC	P03A (antiparasitaires externes)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement local de la gale »

SMR	Important.
ASMR	Prenant en compte l'absence de données comparatives versus les autres scabicides disponibles, la Commission considère que SPREGAL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitements topiques de la gale.
ISP	SPREGAL est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres scabicides oraux et topiques disponibles.
Place dans la stratégie thérapeutique	SPREGAL est un traitement de première intention de la gale sarcoptique au même titre que les autres scabicides locaux (ASCABIOL, TOPISCAB) et oral (STROMEKTOL). Il est rappelé que du fait de sa présentation en aérosol, SPREGAL est contre-indiqué chez les asthmatiques et les enfants ayant des antécédents de bronchite dyspnéisante avec sibilants et en présence de personnes souffrant de ces pathologies.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 27/12/1983 (procédure nationale).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet.	
Classification ATC	2015 P P03 P03A	Antiparasitaires, insecticides et répulsifs Antiparasitaires externes incl. scabicides et insecticides Antiparasitaires externes incl. scabicides <i>L'esdépalléthrine et le butoxyde de pipéronyle n'ont pas à ce jour de code ATC seuls ou en association.</i>

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités de SPREGAL, lotion en flacon pressurisé. Cette spécialité associe l'esdépalléthrine, un pyréthrianoïde de synthèse et le butoxyde de pipéronyle synergiste de l'action acaricide de l'esdépalléthrine.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement local de la gale. »

04 POSOLOGIE

« USAGE EXTERNE

- L'application de la lotion doit se faire sur tout le corps sauf le visage dans un endroit aéré et éloigné de toute flamme ou objet incandescent.
- Ne pas fumer.
- Faire le traitement de préférence le soir pour garder le produit toute la nuit en évitant toute toilette.
- Tous les sujets contacts doivent être traités, même en l'absence de signes cliniques.
- Les yeux, le nez et la bouche devront être protégés avec un linge
- Pulvériser sur tout le corps sauf le visage et le cuir chevelu, en tenant le flacon éloigné de 20 à 30 cm. Pulvériser de haut en bas sur le tronc, les membres de façon à recouvrir toute la surface corporelle, y compris les organes génitaux, sans laisser d'espace non traité (les régions correctement imprégnées devenant immédiatement luisantes).
- En cas de lésions du visage, les frotter avec un coton imbibé de la solution.
- Pulvériser abondamment les espaces interdigitaux, les plis et les régions les plus atteintes.
- Garder le produit au contact de la peau pendant 12 heures.

Au terme de ces 12 heures, se savonner et se rincer abondamment. En général, un seul traitement suffit. Toutefois, le prurit peut persister pendant 8 à 10 jours après une sédation initiale

momentanée; ce prurit postscabieux ne doit pas conduire à des applications répétées. Si passé ce délai, les signes cliniques persistent, il est possible de procéder à une deuxième pulvérisation. Pour éviter toute contamination, il est recommandé de désinfecter vêtement et literie. En cas d'utilisation d'un produit contenant de l'esdépallethrine sur les habits, la literie ou tout autre objet, ceux-ci ne devront pas être utilisés dans les 12 heures suivant l'application de ce produit.

En cas d'une gale irritée ou eczématisée : les symptômes peuvent être diminués par l'application 24 heures après pulvérisation de SPREGAL d'un traitement approprié, notamment un corticoïde. »

05 BESOIN MEDICAL

La gale est une infection cutanée liée à un parasite (*sarcoptes scabiei var. Hominis*) qui se transmet par contacts inter-humains directs ou par les vêtements et la literie. Elle peut toucher tout type de personnes, quels que soient leur âge, leur hygiène et leur milieu social. D'après une étude récente basée sur les données de ventes des scabicides, l'incidence de la gale serait en augmentation depuis le début des années 2000¹.

Deux formes cliniques sont décrites :

- la forme classique ou gale commune se manifeste par un prurit surtout vespéral et nocturne siégeant préférentiellement entre les doigts, dans les plis, les fesses et les organes génitaux. Les lésions typiques sont des sillons et des nodules. Ils s'associent rapidement à des lésions de grattage et donc à un risque de surinfection ;
- la gale hyperkératosique (ou norvégienne) survient dans des populations immunodéprimées ou très âgées. Dans ces formes, le nombre de sarcoptes est très important et la contagiosité très forte.

Les médicaments antiscabieux disponibles et remboursables en France sont ASCABIOL (benzoate de benzyle en émulsion), TOPISCAB (perméthrine en crème) et STROMEKTOL (ivermectine par voie orale). L'ensemble des scabicides utilisables par voie locale ou générale contribuent à la couverture du besoin médical pour le traitement de la gale en France.

¹ Bitar D et al. La gale en France entre 1999 et 2010 : augmentation de l'incidence et implications en santé publique. Ann Dermatol Vénereol 2012; 139: 428-34.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
STROMEKTOL (ivermectine) <i>MSD-Chibret</i>	Non	Traitement de la gale sarcoptique humaine Traitement de la strongyloïdose (anguillulose) gastrointestinale Traitement de la microfilarémie diagnostiquée ou suspectée chez les sujets atteints de filariose lymphatique due à <i>Wuchereria bancrofti</i>	Inscription : 05/02/2003 Dernier renouvellement : 29/02/2012	Important	ASMR II par rapport aux scabicides locaux dans le traitement de la gale sarcoptique humaine	Oui
TOPISCAB 5 %, crème (perméthrine) <i>Codexial Dermatologie</i>	Non	Traitement topique de la gale sarcoptique humaine	21/01/2015	Important	ASMR IV dans la prise en charge de la gale sarcoptique humaine	Oui
ASCABIOL 10 % émulsion pour application cutanée (benzoate de benzyle) <i>Zambon</i>	Non	Ce médicament est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants, les nourrissons et les nouveau-nés à partir de 1 mois dans le traitement de la gale due à l'infestation par <i>Sarcoptes scabiei</i>	22/06/2015	Important	ASMR V par rapport aux autres traitements topiques de la gale.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents, toutefois les traitements topiques de la gale (ASCABIOL 10 % et TOPISCAB 5 %) représentent les comparateurs les plus cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La Grèce est le seul autre pays de l'Union Européenne où SPREGAL dispose d'une AMM et est commercialisé. Son exploitation dans ce pays est assurée par un autre laboratoire.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de SPREGAL (esdépalléthrine/butoxyde de pipéronyle) dans le traitement de la gale repose essentiellement sur 4 études anciennes prospectives non comparatives aux méthodologies similaires réalisées dans plusieurs centres français.

Ces études ont inclus des patients atteints de gale (diagnostic clinique ou mise en évidence du parasite) qui ont été traités selon le protocole suivant :

- SPREGAL a été appliqué une seule fois sur l'ensemble du corps à l'exception du visage, en insistant sur les régions les plus atteintes. SPREGAL devait être gardé sur le corps pendant 12h ;
- une désinfection de la literie et du linge ainsi qu'un traitement des contacts familiaux selon le même protocole devait être réalisé.

Si la guérison, définie comme la disparition totale du prurit et un blanchiment de la dermatose, n'était pas observée à J8, une deuxième pulvérisation pouvait être effectuée selon le même protocole.

Les études 1 et 2 ont été réalisées en milieu hospitalier et ont constitué le dossier de demande d'AMM en France et les études 3 et 4 ont été réalisées après l'obtention de l'AMM en médecine de ville. Leur résultat sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	Population étudiée	Résultats
Etude n°1	N total = 190 - ≤ 2 ans : n=32 - 2-5 ans : n=15 - 5-18 : 35 - adultes : n=108	147/190 cas interprétables : - 147 guérisons (90,7 %) - 15 échecs (9,3 %) (25 patients ont nécessité 2 pulvérisations).
Etude n°2	N total = 256 patients : - ≤ 2 ans : n=13 - 2-18 ans : n=52 - adultes : n=191	226/256 cas interprétables : - 205 guérisons (90,7 %) ; - 21 échecs (9,3 %).
Etude n°3	N total = 507 patients : - ≤ 2 ans : n=21 - 2-18 ans : n=128 - adultes : n=358 NB : 147 patients avec une gale suspectée ont été inclus, ces résultats ne seront pas détaillés.	477/507 cas interprétables : - 436 guérisons (91,4 %) ; - 41 échecs (8,6 %)
Etude n°4	N total = 1 166 patients : La majorité des patients était des nourrissons, enfants ou adolescents (965/1 166, 83 %) NB : 365 patients avec une gale suspectée ont été inclus, ces résultats ne seront pas détaillés.	1 108/1 166 cas interprétables : - 1 045 guérisons (94,3 %) ; - 63 échecs (5,7 %)
Données regroupées	Total : N=2 119	1 973/2 119 cas interprétables : - 1 833 guérisons (92,9 %) ; - 140 échecs (7,1 %).

Le laboratoire a également déposé les données bibliographiques issues de deux études figurant dans la revue Cochrane de 2010 ayant évalué l'efficacité des traitements oraux et topiques de la gale². Ces deux études ont comparé l'efficacité d'une préparation à base de pyrèthrine synergisée par le butoxyde de pipéronyle à la perméthrine³ ou au benzoate de benzyle⁴. Ces études ne seront pas détaillées puisque n'ayant pas utilisé l'esdépalléthrine comme pyrèthrianoïde de synthèse.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues du RCP

Selon le RCP, les événements indésirables pouvant survenir lors d'un traitement par SPREGAL sont les suivants : « picotement, irritation cutanée ».

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période du 01/01/2012 au 31/12/2014. Sur cette période, le laboratoire a recensé un total de 124 événements indésirables (EI) dont 30 ont été considérés comme graves.

La majorité de ces EI appartiennent aux Classe de Système d'Organes (SOC) suivante :

- « affections de la peau et du tissu sous-cutané » (n=34/124) avec principalement des prurits (n=11) et des rashes (n=8) ;
- et « lésions, intoxications et complications liées aux procédures » (n=31/124) avec principalement des erreurs dans le schéma d'application (n=10).

08.3 Données d'utilisation/de prescription

A titre d'information, selon les données IMS EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016) SPREGAL a fait l'objet d'environ 121 872 prescriptions. SPREGAL a été majoritairement prescrit dans le traitement de la gale (93%).

Selon les données fournies par le laboratoire et issues du dernier PSUR, un total de 1 195 170 unités de SPREGAL a été vendu en France entre le 01/01/2012 au 31/12/2014.

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de SPREGAL, association fixe d'esdépalléthrine et de butoxyde de pipéronyle, repose sur des données bibliographiques. Il s'agit principalement de 4 études non comparatives anciennes, réalisées sur un total de 2 119. L'analyse groupée de ces 4 études rapporte un pourcentage de guérison de 93 % parmi les 1 973 patients dont les résultats étaient interprétables.

D'après le RCP de cette spécialité, les réactions locales (picotement et irritation cutanée) sont les principales préoccupations de tolérance. Du fait de sa présentation en aérosol, SPREGAL est

² Strong M et Johnstone P. Interventions for treating scabies. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010.

³ Amerio M et al. Efficacy and tolerability of natural synergised pyrethrins in a new thermo labile foam formulation in topical treatment of scabies: a prospective, randomised, investigator-blinded, comparative trial vs. permethrin cream. Eur J Dermatol 2003; 13: 69-71

⁴ Biele M et al. Efficacy and tolerability of a new synergized pyrethrins thermofobic foam in comparison with benzyl benzoate in the treatment of scabies in convicts: the ISAC study (Studio Della scabbia in ambiente carcerario). J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 717-20

contre-indiqué chez les asthmatiques et les enfants ayant des antécédents de bronchite dyspnéisante avec sibilants et en présence de personnes souffrant de ces pathologies.

Au total, malgré le niveau de preuve non optimal de ces données, l'utilisation ancienne du SPREGAL fait de cet antiparasitaire un des traitements de référence de la gale en France. En l'absence de données comparatives, et conformément aux recommandations nationales, il n'est toutefois pas possible de préconiser préférentiellement son utilisation par rapport aux autres antiscabiques topiques ou oraux disponibles.

Compte tenu des données cliniques disponibles issues d'études non comparatives l'impact sur la morbi-mortalité de cette spécialité n'est pas à ce jour démontré. Toutefois, en raison de son utilisation ancienne pouvant être recommandée en 1^{ère} intention, SPREGAL participe à la couverture du besoin médical pour le traitement de la gale en France au même titre que les autres scabicides oraux ou topiques.

Par ailleurs, SPREGAL pourrait également avoir un impact positif sur l'organisation des soins au même titre que les autres scabicides oraux ou topiques, si elle contribuait à limiter l'extension des épidémies notamment survenant dans les collectivités. Cet impact n'a cependant pas été démontré.

08.5 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁵

Les traitements locaux de la gale sarcoptique humaine actuellement disponibles en France sont la perméthrine (en crème dans TOPISCAB), le benzoate de benzyle (en émulsion dans ASCABIOL) et l'esdépalléthrine (associée au butoxyde de pipéronyle dans SPREGAL). L'ivermectine par voie orale (STROMECTOL) est une alternative aux traitements locaux.

Selon le HCSP, en l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de preuves suffisantes pour recommander préférentiellement un traitement per os ou par voie locale ou une association des deux. La simplicité d'administration et la bonne tolérance de l'ivermectine sont des arguments en faveur de ce traitement, notamment en cas d'épidémie en collectivités. Toutefois, les données de tolérance de l'ivermectine chez la femme enceinte sont limitées et sa sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme allaitante et les enfants de moins de 15 kg, par conséquent l'ivermectine ne doit être utilisée dans ces populations que si elle est indispensable et sans alternative⁶. En raison de son utilisation ancienne et possible chez une large proportion de patients, la lotion ASCABIOL est considérée comme le traitement topique de référence en France bien qu'aucune donnée méthodologiquement recevable ne la compare aux spécialités TOPISCAB et SPREGAL. En cas de gale hyperkératosique, il est recommandé de systématiquement associer à un traitement per os un traitement local en milieu spécialisé dermatologique.

Malgré un faible niveau de preuve, un deuxième traitement une semaine plus tard apparaît nécessaire quel que soit le traitement instauré.

La désinfection du linge et de la literie et le traitement simultané des sujets contacts sont indispensables même si ils sont asymptomatiques. En cas de gale hyperkératosique, la population contact à traiter doit être étendue. Un simple lavage en lave-linge à 60°C permet de décontaminer efficacement le linge, l'utilisation d'un acaricide permet également de procéder à une désinfection du linge et des literies ne pouvant pas être lavés à 60 °C dans un court délai. Cette désinfection doit être faite pour le linge utilisé depuis moins de 72 heures en cas de gale commune et depuis moins de dix jours en cas de gale hyperkératosique.

Le traitement environnemental de l'air par la pulvérisation d'un acaricide est nécessaire en cas de gale hyperkératosique et peut être envisagé dans la gale commune en fonction du contexte (nombre important de cas, contexte socioéconomique, répétition des épisodes...).

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

SPREGAL est un traitement de première intention de la gale sarcoptique au même titre que les autres scabicides locaux (ASCABIOL, TOPISCAB) et oral (STROMECTOL).

Il est rappelé que du fait de sa présentation en aérosol, SPREGAL est contre-indiqué chez les asthmatiques et les enfants ayant des antécédents de bronchite dyspnéisante avec sibilants et en présence de personnes souffrant de ces pathologies.

⁵ Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Recommandations relatives à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de gale. Rapport du groupe de travail du 9 novembre 2012.

⁶ Voir RCP

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ La gale se manifeste par des lésions cutanées et un prurit intense s'aggravant la nuit et qui altèrent la qualité de vie. Le grattage des lésions peut conduire à des surinfections.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- l'absence de gravité de cette maladie,
- son incidence estimée à 328 cas et contacts pour 100 000 habitants par an qui semble être en augmentation ces dernières années,
- du besoin médical couvert par l'ensemble des scabicides disponibles en France,
- de l'impact potentiel mais non démontré de SPREGAL sur l'organisation des soins (épidémie en collectivités),

SPREGAL est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres scabicides oraux et topiques disponibles.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPREGAL est important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte l'absence de données comparatives versus les autres scabicides disponibles, la Commission considère que SPREGAL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitements topiques de la gale.

010.3 Population cible

En France, l'incidence de la gale a été estimée en 2010 à partir des données de vente des scabicides notamment¹. D'après cette étude il a été estimé au moins 328 cas et contacts/100 000/an.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement local de la gale » et aux posologies de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.