

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 octobre 2014

TOCTINO 10 mg, capsule molle

Boîte de 30 capsules (CIP : 34009 389 600 8 2)

TOCTINO 30 mg, capsule molle

Boîte de 30 capsules (CIP : 34009 389 602 0 4)

Laboratoire GLAXO SMITH KLINE

DCI	alitrétinoïne
Code ATC (2014)	D11AH04 (médicament de l'eczéma non corticoïde)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire conformément à l'article à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« TOCTINO est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. »

SMR	SMR important
ASMR	En l'absence de données de comparaison à un dermocorticoïde puissant ou en association avec un dermocorticoïde puissant, ce qui permettrait de vérifier que l'échec au dermocorticoïde puissant n'est pas dû à une mauvaise observance du traitement et d'évaluer l'intérêt de poursuivre le traitement par dermocorticoïde puissant en association ou non avec l'alitrétinoïne chez des patients déjà en échec aux dermocorticoïdes puissants, TOCTINO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux moyens thérapeutiques utilisés dans la prise en charge actuelle de l'eczéma chronique sévère des mains de l'adulte, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de seconde intention dans l'eczéma chronique sévère des mains, chez l'adulte après échec des dermocorticoïdes puissants dans le strict respect des conditions de prescription.
Recommandations de la Commission	La Commission de la transparence recommande que la prescription de TOCTINO soit restreinte aux dermatologues.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	16 octobre 2008 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament soumis à prescription médicale.</p> <p>Uniquement prescrit par ou sous la surveillance de dermatologues ou de médecins ayant une parfaite connaissance des risques liés à l'utilisation des rétinoïdes systémiques et de la surveillance qu'elle impose¹.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>Pour les femmes en âge de procréer (voir Programme de Prévention de la Grossesse) :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ La prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente ;▪ La prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription ;▪ La délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription ;▪ La délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent sur l'ordonnance :<ul style="list-style-type: none">- lors de la première prescription : Signature de l'accord de soins et de contraception. Mise en place d'une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois. Evaluation du niveau de compréhension de la patiente. Date du test de grossesse.- lors des prescriptions suivantes : Poursuite d'une contraception efficace. Evaluation du niveau de compréhension de la patiente. Date du test de grossesse.

Classification ATC	2014 D Médicament dermatologiques D11 Autres préparations dermatologiques D11A Autres préparations dermatologiques D11AH Médicament de l'eczéma, à l'exclusion des corticoïdes D11AH04 alitrétinoïne
--------------------	---

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 06/10/2009 (JO du 06/10/2009).

¹ En raison des effets tératogènes de TOCTINO, la Commission recommande que sa prescription soit restreinte aux dermatologues.

Lors de la demande d'inscription (avis du 29 avril 2009), la Commission avait considéré que TOCTINO avait un service médical rendu important et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux moyens thérapeutiques utilisés dans la prise en charge actuelle de l'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants, en l'absence de comparaison à un traitement actif mais constituait un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la stratégie thérapeutique.

La Commission de la transparence avait recommandé que sa prescription soit restreinte aux dermatologues en raison de sa place dans la stratégie thérapeutique et de ses effets tératogènes.

Par ailleurs, elle avait souhaité qu'une étude observationnelle à long terme soit réalisée pour documenter, en vie réelle, les caractéristiques des patients traités par TOCTINO, les conditions d'utilisation et de surveillance du traitement, l'impact en termes de morbidité, de qualité de vie et de retentissement professionnel des lésions et l'impact de la tolérance sur le maintien du traitement.

Dans le présent dossier, le laboratoire a fourni les résultats de nouvelles études cliniques d'efficacité et des résultats intermédiaires à 6 mois de l'étude observationnelle réalisée pour répondre à la demande de la Commission, les résultats définitifs étant prévus en juin 2015.

Sur la base des nouvelles données disponibles, le laboratoire sollicite une réévaluation de l'ASMR de TOCTINO pour une ASMR mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de l'eczéma chronique des mains ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants, chez l'adulte.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« TOCTINO est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.

Les patients pour lesquels l'hyperkératose est prédominante seront plus enclins à répondre au traitement que ceux pour lesquels la dyshidrose est prédominante (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« Les prescriptions de TOCTINO à des femmes en âge de procréer doivent se limiter à 30 jours de traitement, et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Dans des conditions idéales, le test de grossesse, la prescription et la délivrance de TOCTINO devraient être réalisés le même jour. La délivrance de TOCTINO doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivant sa prescription.

La posologie quotidienne recommandée pour TOCTINO est de 10 mg-30 mg.

La dose (de départ) est de 30 mg en une prise quotidienne. L'utilisation de la dose de 10 mg par jour peut être réservée aux patients chez lesquels les effets indésirables de la dose à 30 mg ne sont pas tolérables.

Les résultats d'études, évaluant les doses quotidiennes de 10 mg et de 30 mg, montrent que les deux doses ont permis de faire disparaître les symptômes de la maladie. La dose de 30 mg a été associée à une réponse plus rapide et à un taux de réponse plus élevé. La dose de 10 mg a été associée à une incidence inférieure des effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Une cure de TOCTINO peut être administrée pendant 12 à 24 semaines, en fonction de la réponse. L'arrêt du traitement doit être envisagé pour les patients présentant toujours une atteinte

sévère après 12 semaines de traitement. En cas de rechute, les patients peuvent bénéficier de cures supplémentaires de TOCTINO.

Les capsules doivent être prises au moment du repas, une fois par jour.

TOCTINO ne doit pas être prescrit si l'eczéma du patient peut être contrôlé par des pratiques habituelles incluant la protection de la peau, l'évitement des allergènes et irritants et l'utilisation de dermocorticoïdes puissants.

Chez l'enfant

L'utilisation de TOCTINO n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. »

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

TOCTINO est le seul médicament ayant une indication dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains après échec des dermocorticoïdes puissants.

05.2 Autres technologies de santé

La photothérapie et la PUVAthérapie peuvent être utilisées en cas d'échec aux dermocorticoïdes puissants.

► Conclusion

La photothérapie et la PUVAthérapie sont des comparateurs cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Taux de remboursement	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Janvier 2011	100%	-
Espagne	Avril 2014	40-60%	Médecins généralistes
Italie	Mai 2010	100%	Dispensation hospitalière seulement
Royaume-Uni (Angleterre – pays de Galles)	Février 2009 (Approbation SMC)	100%	Revu et approuvé par le NICE (août 2009) Prescription si sévérité vérifiée par PGA et DLQI ≥ 15 , par dermatologues et médecins ayant une parfaite connaissance de l'utilisation des rétinoïdes systémiques
Royaume-Uni (Ecosse)	Février 2009	100%	Revu et approuvé par le SMC

DLQI: Dermatology Life Quality Index ; NICE: National Institute for Health and Care Excellence ; PGA: Physician Global Assessment ; SMC: Scottish Medicines Consortium

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	29 avril 2009 (demande d'inscription)
Indication	«TOCTINO est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. Les patients pour lesquels l'hyperkératose est prédominante seront plus enclins à répondre au traitement que ceux pour lesquels la dyshidrose est prédominante (voir rubrique 5.1 du RCP).»
SMR	<p>L'eczéma chronique des mains est une dermatose inflammatoire fréquente, récidivante, évoluant par poussées et qui a des répercussions psychosociales. Elle est d'étiologie multiple et se présente sous différentes formes.</p> <p>Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.</p> <p><u>Intérêt de santé publique :</u> En termes de santé publique, bien que ce soit une affection assez fréquente, le fardeau induit par l'eczéma chronique sévère des mains est faible. Il existe un besoin thérapeutique pour améliorer la prise en charge de l'eczéma chronique des mains, notamment des formes sévères et résistantes aux traitements existants, mais qui ne constitue pas une priorité de santé publique.</p> <p>Au vu des données des essais cliniques disponibles, il est attendu de cette spécialité un impact modéré en termes de morbidité. Cependant, les données sont insuffisantes pour évaluer l'impact de la spécialité TOCTINO sur la qualité de vie et sur les conséquences sociales et professionnelles de l'eczéma pour ces patients.</p> <p>De plus, la transposabilité des résultats à la pratique clinique n'est pas assurée dans la mesure où, notamment,</p> <ul style="list-style-type: none"> - le profil des patients traités en pratique réelle risque de différer de celui

	<p>des patients des études (où les critères d'exclusion étaient nombreux),</p> <ul style="list-style-type: none"> - il existe une incertitude sur les conséquences du profil de tolérance sur le maintien du traitement. <p>Par ailleurs, il ne peut être exclu un risque de mésusage (utilisation sans contraception efficace) chez la femme en âge de procréer et donc un risque tératogène.</p> <p>En conséquence, au vu de ces différents éléments, l'intérêt de santé publique attendu de la spécialité TOCTINO n'est pas évaluable.</p> <p>Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen en raison du caractère tératogène de l'alitrétinoïne.</p> <p>Il s'agit d'un traitement de deuxième intention limité au traitement de l'eczéma chronique sévère des mains chez l'adulte, en l'absence de réponse aux dermocorticoïdes puissants. Les patients pour lesquels l'hyperkératose était prédominante ont semblé mieux répondre au traitement.</p> <p>Peu d'alternatives thérapeutiques sont disponibles.</p> <p>Le service médical rendu par TOCTINO 10 et 30 mg, capsule molle, est important.</p>
ASMR	<p>En l'absence de comparaison à un traitement actif, TOCTINO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux moyens thérapeutiques utilisés dans la prise en charge actuelle de l'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants (ASMR V).</p> <p>TOCTINO constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la stratégie thérapeutique.</p>
Etudes demandées	<p>En raison des effets tératogènes de TOCTINO, la Commission recommande que sa prescription soit restreinte aux dermatologues.</p> <p>La Commission souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi à long terme, des patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains et traités par TOCTINO. Les objectifs de cette étude sont de documenter, en situation réelle de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, catégorie socio-professionnelle, histoire de la maladie, origine professionnelle ou non de l'eczéma, type d'eczéma, sévérité (scores mTLSS et PGA), localisations associées, fréquence et évolution des poussées au regard des traitements, traitements antérieurs y compris la photothérapie, règles d'hygiène de vie ; - les conditions d'utilisation de cette spécialité : posologie, fréquence et durée du traitement, traitements associés, règles d'hygiène de vie ; - les conditions de surveillance du traitement en particulier vis à vis d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ; - l'impact du traitement sur la morbidité, la qualité de vie et le retentissement social et/ou professionnel de ces lésions ; - la fréquence des arrêts de traitement et leur motif. L'impact de la tolérance sur le maintien du traitement. <p>Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission, une étude spécifique devra être réalisée.</p> <p>La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.</p>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude de phase III, randomisée en double aveugle versus placebo : étude HANDEL.

Etude HANDEL	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'alitrétinoïne par rapport au placebo, en termes de taux de répondeurs selon le PGA ² (mains « saines » ou « presque saines ») après 24 semaines de traitement (ou en fin de traitement en cas de sortie prématurée d'étude).
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ Hommes/femmes de 18 à 75 ans.▪ Eczéma chronique des mains (ECM) de tous types cliniques, depuis au moins 6 mois, coté sévère d'après le PGA et résistant aux dermocorticoïdes topiques.▪ Score PGA sévère après une période de run-in de 16 semaines au plus, incluant un traitement d'au moins 2 semaines par dermocorticoïdes de classe 1.
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ Femmes enceintes ayant prévu une grossesse.▪ Patients dont la maladie est contrôlée par des thérapeutiques non-médicamenteuses et par dermocorticoïde mais rechutant après l'arrêt de ces traitements.▪ Patients traités par corticoïdes systémiques, rétinoïdes ou immunosuppresseurs au cours des 4 semaines précédant le début de l'étude.▪ Patients traités par photothérapie (UV B), PUVAthérapie, rayon Grenz ou rayons X au cours des 4 semaines précédant le début de l'étude.▪ Patients avec hypersensibilité connue aux rétinoïdes ou aux dérivés de la vitamine A ou à tout autre composant du traitement, en particulier l'huile de soja ± partiellement hydrogénée.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none">▪ Alitrétinoïne : 30 mg /jour pendant 24 semaines maximum▪ Placebo Réduction de la posologie possible (10 ou 20mg/j) en cas d'intolérance au traitement
Déroulement de l'étude	Etude d'une durée de 24 semaines. Arrêt prématuré d'étude en cas d'ECM coté « sévère » d'après le PGA à la Sem.12.
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients répondeurs : pourcentage de patients cotés « mains saines » ou « mains presque saines » selon le PGA après 24 semaines de traitement ou à la fin du traitement pour les patients ayant arrêté prématurément l'étude.
Parmi les critères de jugement secondaires	Variation du score mTLSS ³ en fin de traitement par rapport à l'état de base.
Calcul de l'effectif	Un effectif de 196 patients randomisés évaluable a été calculé à partir de l'hypothèse d'un pourcentage de répondeurs PGA de 40 % dans le groupe alitrétinoïne et de 15 % dans le groupe placebo avec une puissance d'étude 90 %, un risque alpha de 5 % et en tenant compte d'un pourcentage d'arrêt de l'étude de 25 %. Un effectif total de 600 patients a été estimé nécessaire pour mettre en évidence une différence de 1,7 % entre alitrétinoïne et placebo en termes de densité minérale osseuse avec une puissance de l'étude de 80 %.

² « Physician Global Assessment » : échelle de sévérité évaluée par le médecin en fonction des symptômes présents, de leur intensité et de la surface de la lésion (voir détail en annexe 1)

³ « modified Total Lesion Syndrome Score » : Score allant de 0 à 21 évaluant 7 symptômes sur une échelle à 4 graduations (voir détail en annexe 2)

Résultats :

Un total de 599 patients a été randomisé dont 299 dans le groupe alitrétinoïne et 300 dans le groupe placebo. Le traitement n'a pas été dispensé chez trois patients, par conséquent, la population en intention de traiter (ITT) comporte 596 patients (298 dans chaque groupe). Parmi les patients de la population ITT, trois patients n'ont pas pris leur traitement.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément a été de 46 % dans le groupe alitrétinoïne et de 57 % dans le groupe placebo. Les principales raisons d'arrêter l'étude ont été une réponse thérapeutique insuffisante (11,1 % dans le groupe alitrétinoïne versus 28,9 % dans le groupe placebo), un événement indésirable (10,7 % versus 4,4 %), une réponse précoce (6,4 % versus 1,3 %) et un refus de traitement/non coopération/retrait de consentement (5,7 % versus 12,4 %).

Les caractéristiques des patients étaient comparables (voir tableau 1).

Les patients avaient tous un PGA sévère à la randomisation avec un score mTLSS moyen de 14,3 dans le groupe alitrétinoïne et 14,7 dans le groupe placebo.

Tableau 1 : caractéristiques des patients à l'inclusion

	Alitrétinoïne 30 mg	Placebo
Nombre de patients (Population ITT)	298	298
Age (années)		
moyenne (écart type)	47,1 (12,6)	47,5 (13)
min, max	19-74	18-75
Hommes	165 (55,4%)	149 (50,0%)
Femmes, dont :	133 (44,6%)	149 (50,0%)
En âge de procréer, avec contraception	62 (47%)	64 (43%)
En âge de procréer, sans contraception	4 (3%)	8 (5,4%)
Stérilisation chirurgicale	28 (21,2%)	36 (24,2%)
Ménopausées	38 (28,8%)	41 (27,5%)
Données manquantes	1	0
Phénotype de l'eczéma chronique des mains :		
Hyperkératose	254 (85,2%)	265 (88,9%)
Dyshidrose	122 (40,9%)	149 (50%)
Acropulpite	180 (60,4%)	169 (56,7%)
Autre	39 (13,1%)	40 (13,4%)
Délai moyen depuis le diagnostic :		
années (écart type)	11,97 (12,8)	13,08 (14,67)
Score PGA « sévère » à la randomisation	298 (100%)	298 (100%)
Score mTLSS à la randomisation : moyenne (écart type)	14,3 (14)	14,7 (15)

La quasi-totalité des patients avaient été précédemment traités par dermocorticoïdes d'activité forte à très forte (97,7 % dans le groupe alitrétinoïne et 97,3 % dans le groupe placebo). Un immunosuppresseur topique avait été utilisé chez 8,7 % des patients du groupe alitrétinoïne et 9,7 % de ceux du groupe placebo et un analogue de la vitamine D chez 2 % des patients du groupe alitrétinoïne et 1,7 % de ceux du groupe placebo.

La durée moyenne de traitement a été de 132,6 ± 52,6 jours dans le groupe alitrétinoïne et de 119,8 ± 52,2 jours dans le groupe placebo.

Les résultats ont été analysés dans la population en ITT.

- Critère de jugement principal : % de répondeur PGA (PGA coté « mains saines ou presque saines » à 24 semaines ou en fin de traitement).

Le pourcentage de répondeurs PGA a été plus important avec l'alitrétinoïne qu'avec le placebo : 39,6 % versus 14,8 % ($p < 0,001$).

- Critère de jugement secondaire : variation du score mTLSS entre la fin du traitement et l'inclusion.

La réduction du score mTLSS a été plus importante avec l'alitrétinoïne qu'avec le placebo : -54 % versus -30 % soit une différence de -24 % ($p < 0,001$).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude HANDEL

Les principaux événements indésirables observés au cours du traitement ont été une céphalée (29,4 % avec l'alitrétinoïne versus 8,1 % avec le placebo), des nausées (2,7 % versus 1,3 %), une infection des voies aériennes supérieures (6,8 % versus 4,4 %), des bouffées de chaleur (5,7 % versus 0,3 %), des acouphènes (4,4 % versus 1,0 %) et une élévation des triglycérides sériques (4,1 % versus 0,7 %).

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 7 patients du groupe alitrétinoïne (8 événements indésirables graves) et 3 patients du groupe placebo (6 événements indésirables graves). Deux cas de pancréatite ont été considérés comme possiblement liés au traitement par alitrétinoïne.

Aucun des 5 décès survenus au cours de l'étude n'a été lié au traitement.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance (PSUR) se rapportant à la période du 05/09/2008 au 30/09/2012).

Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance mais ont confirmé les risques de troubles psychiatriques, suicide et idées suicidaires, avec l'alitrétinoïne comme avec les autres rétinoïdes administrés par voie systémique. Le RCP a été modifié en conséquence au niveau des rubriques suivantes (ajouts en texte grisé) :

- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Troubles psychiatriques

« Des cas de dépressions, dépression aggravée, anxiété, tendances agressives, troubles de l'humeur, des symptômes psychotiques, et très rarement des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides ont été rapportés chez des patients traités par des rétinoïdes systémiques, y compris l'alitrétinoïne. Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients traités par l'alitrétinoïne, avec recours à un traitement approprié si nécessaire. Cependant, l'arrêt de TOCTINO peut s'avérer insuffisant pour maîtriser les symptômes et par conséquent une évaluation psychologique ou psychiatrique peut alors être nécessaire. »

- Effets indésirables :

Ajout des affections psychiatriques de fréquence indéterminée : dépression, changement d'humeur, idées suicidaires.

« Des manifestations psychotiques, notamment des dépressions, des changements d'humeur et des pensées suicidaires ont été associées à l'utilisation de rétinoïdes, dont l'alitrétinoïne. Dans des études cliniques, où des patients ayant des antécédents ou présentant des troubles psychiatriques ont été exclus, les patients ont été contrôlés pour détecter une éventuelle dépression, à l'aide du score CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression). Le traitement par l'alitrétinoïne n'a pas été associé à des variations du score CES-D. »

8.2.3 Données issues du RCP (09/02/2012)

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'administration d'alitrétinoïne ($\geq 1/10$) sont des céphalées et anomalies des tests sanguins : hypertriglycémie, diminution des HDL circulantes et hypercholestérolémies.

Les autres effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) sont :

- anémie, augmentation de la capacité de fixation du fer, diminution des monocytes, thrombocytopénie
- diminution de la TSH et de la T4 libre
- conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire
- bouffées vasomotrices
- élévation des transaminases
- sécheresse de la peau, des lèvres, chéilite, eczéma, dermatite, érythème, alopecie
- augmentation du taux de créatinine phosphokinase.

Par ailleurs, il est fait mention du risque de manifestations psychotiques, notamment dépression, changements d'humeur et idées suicidaires, associées à l'utilisation des rétinoïdes, dont l'alitrétinoïne.

D'autres effets indésirables ont été constatés avec les rétinoïdes mais pas avec l'alitrétinoïne au cours des études cliniques : maladie intestinale inflammatoire, diabète sucré, daltonisme et intolérance au port de lentilles de contact.

Du fait de son effet tératogène, l'alitrétinoïne fait l'objet de modalités de prescription particulières chez la femme. Ainsi, TOCTINO est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, à moins que toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse soient réunies (voir détails dans le RCP), notamment la réalisation d'un test de grossesse avant de débuter le traitement et 5 semaines après son arrêt et la mise en place d'une contraception efficace ininterrompue 1 mois avant le début du traitement, pendant toute sa durée et 1 mois après son arrêt.

Lorsque ces conditions sont réunies, la prescription de TOCTINO chez les femmes en âge de procréer doit être limitée à 30 jours. La poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Idéalement, le test de grossesse, la prescription de TOCTINO et sa délivrance devraient se produire le même jour. La dispensation de TOCTINO doit s'effectuer dans un délai de 7 jours maximum suivant la prescription.

8.2.4 Plan de gestion de risque

Les événements particuliers faisant l'objet d'une surveillance particulière dans le plan de gestion des risques sont :

Risques identifiés importants :

- malformations fœtales
- pseudotumeur cérébrales (hypertension intracrânienne bénigne)
- hypertriglycémie
- hypercholestérolémie (chez les populations à risque)
- anémie
- diminution de la TSH et de la T4
- photosensibilité
- dépression
- xérophtalmie, syndrome de l'œil sec.

Risques potentiels importants :

- déminéralisation osseuse
- calcifications extra-osseuses
- maladie inflammatoire intestinale
- diabète sucré
- troubles cardiovasculaires.

08.3 Données d'utilisation/de prescription

8.3.1 Etude observationnelle PMS France

L'étude PMS (« Post Marketing Surveillance ») France a été mise en place pour répondre à la demande de la Commission de la transparence dans son avis du 29 avril 2009.

Cette étude devait avoir pour objectif le suivi à long terme, des patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains et traités par TOCTINO afin de documenter, en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, catégorie socio- professionnelle, histoire de la maladie, origine professionnelle ou non de l'eczéma, type d'eczéma, sévérité (scores mTLSS et PGA), localisations associées, fréquence et évolution des poussées au regard des traitements, traitements antérieurs y compris la photothérapie, règles d'hygiène de vie ;

les conditions d'utilisation de cette spécialité : posologie, fréquence et durée du traitement, traitements associés, règles d'hygiène de vie ;

- les conditions de surveillance du traitement en particulier vis à vis d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ;
- l'impact du traitement sur la morbidité, la qualité de vie et le retentissement social et/ou professionnel de ces lésions ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leur motif. L'impact de la tolérance sur le maintien du traitement.

Le protocole de l'étude PMS prévoit un suivi de 2 ans des patients. Les résultats présentés ci-après sont les résultats intermédiaires « à la fin de traitement » (environ 6 mois après l'inclusion du dernier patient). Cette analyse intermédiaire a été ajoutée au protocole par amendement.

Etude PMS France	
Objectif principal de l'étude	<p>Etude visant à documenter, en situation réelle de traitement par TOCTINO :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Le profil des patients traités par TOCTINO : caractéristiques sociodémographiques et professionnelles, anamnèse de l'eczéma chronique sévère et de sa prise en charge thérapeutique, caractéristiques actuelles (scores PGA et mTLSS),▪ Les conditions d'utilisation de TOCTINO : posologie, fréquence et durée du traitement, nature des traitements associés, règles d'hygiène de vie, conditions de surveillance du traitement et du Plan de Gestion de Grossesse (PPG) chez la femme en âge de procréer ;▪ L'efficacité de TOCTINO et sa rémanence au long cours (24 mois) ;▪ La tolérance et la sécurité d'emploi de TOCTINO ;▪ Les facteurs influençant l'efficacité de TOCTINO, sa rémanence au long cours (24 mois) et sa tolérance ;▪ Les conséquences socio-économiques et médico-économiques de l'eczéma chronique sévère.
Méthode	<p>Etude pharmaco-épidémiologique, observationnelle, prospective, non comparative, nationale multicentrique, réalisée chez le dermatologue (hôpital et ville), chez des femmes et des hommes ayant un eczéma</p>

	chronique des mains et susceptibles de bénéficier d'un traitement par TOCTINO
Date et durée de l'étude	<p>Période d'inclusion : novembre 2010 – décembre 2012 Fin théorique du suivi des patients : décembre 2014</p> <p>Etude d'une durée de 24 mois, comportant 2 périodes : - une première période de traitement de 12 à 24 semaines (M3 à M6) et, - une période de suivi jusqu'au terme des 24 mois (18 mois suivant l'arrêt du traitement par TOCTINO) Visites à M0, M3, M6, M9, M12, M18 et M24</p> <p>Analyse intermédiaire au 10 septembre 2013 (environ à la visite du 6^{ème} mois du dernier patient inclus dans l'étude)</p>
Critères d'inclusion des patients	Hommes et femmes âgés de plus de 18 ans, atteints d'eczéma chronique des mains pour lesquels le dermatologue a jugé utile et nécessaire de débuter un traitement par TOCTINO dans le respect des conditions de l'AMM.
Critères de non inclusion des patients	Aucun critère de non-inclusion, hormis le fait de ne pas accepter de participer à l'étude, ou d'être inclus dans une autre enquête épidémiologique ou dans un essai thérapeutique.
Echantillon des médecins prescripteurs	<p>La représentativité de l'échantillon a été assurée par le recrutement par un tirage au sort stratifié par région à partir du fichier des dermatologues français. Une première liste de 330 dermatologues a été ainsi sélectionnée pour parvenir au recrutement de 110 dermatologues, ce nombre tenant compte d'un désistement de 10 % des dermatologues pour arriver à 100 dermatologues actifs.</p> <p>Dans chaque région, les médecins avaient été contactés afin de savoir 1) s'ils avaient une activité professionnelle rendant possible l'inclusion sur une période de 12 mois des 4 premiers patients qui se présentent en consultation, ayant un eczéma chronique des mains et 2) s'ils acceptaient de participer à l'étude.</p> <p>Si les deux conditions n'étaient pas remplies, l'étude était proposée au suivant de la liste régionale jusqu'à obtention du nombre requis pour chaque région. Si le pourcentage des dermatologues remplissant les deux conditions était inférieur à 33 %, une liste complémentaire de 300 dermatologues devait être établie par tirage au sort.</p>
Traitements étudiés	TOCTINO 10 mg ou 30 mg/jour prescrit en pratique réelle.
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de patients en rémission un an après l'arrêt du traitement et à 24 mois chez les patients répondeurs sur la base du PGA (mains saines, presque saines, atteinte légère < 10%).</p> <p>Remarque : les résultats sur le critère de jugement principal ne seront disponibles qu'au moment de l'analyse finale (prévue en juin 2015).</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Critères secondaires d'efficacité</u> : - Evaluation du taux de répondeurs au traitement (mains saines/presque saines) sur la base du PGA ; - Description de l'évolution du PGA et du mTLSS (réduction des symptômes) sous l'effet de la prescription initiale de TOCTINO, délai d'obtention d'une réponse thérapeutique, durée moyenne des rémissions initiales ; - Fréquence des reprises du traitement chez les patients répondeurs initiaux ayant rechuté ; détermination chez ces patients des taux de réponse (selon PGA) au retraitement, du délai d'obtention d'une

	<p>réponse thérapeutique, des taux de rémissions au terme de l'étude ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Description de l'évolution de la qualité de vie (SKINDEX⁴) des patients sous traitement. <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Autres critères secondaires :</u> - Profil des patients traités par TOCTINO; - Conditions d'utilisation de TOCTINO dont, conditions de surveillance du traitement et du PPG chez la femme en âge de procréer ; - Tolérance et sécurité d'emploi de TOCTINO ; - Facteurs influençant l'efficacité de TOCTINO, sa rémanence au long cours (24 mois) et sa tolérance.
Calcul de l'effectif	<p>Afin d'obtenir un taux de rémission durable de 24,5 % au terme de l'étude (hypothèse issue des résultats de l'étude pivot du dossier d'AMM – Etude BACH), avec une précision absolue d'au moins 5%, 284 patients devaient être inclus. Ce nombre a été augmenté à 400 pour tenir compte de 25 % de perdus de vue et/ou d'arrêt prématuré de l'étude sur 18 mois.</p>
Gestion des données manquantes	<p>Un suivi sur site a été mis en place. Il était prévu une visite pour 62 centres actifs (soit 56 % des 109 centres actifs, centres hospitaliers, centres avec plus de 5 patients, centres dont le retour des questionnaires n'était pas suffisant). Au total, ces 62 centres ont inclus 70 % des patients (282/403).</p> <p>Il a été demandé aux patients d'accepter le principe d'un contact téléphonique par l'assistant de recherche clinique pendant la période de suivi après l'arrêt du traitement.</p> <p>Concernant le suivi du plan de prévention des grossesses (PPG), une fiche de « tracking des grossesses » a été envoyée afin de s'assurer qu'il n'y avait pas eu de grossesse 1 mois avant le traitement, pendant le traitement, et 5 semaines après l'arrêt du traitement. Cette fiche a permis de recueillir le statut de la femme, en âge de procréer ou non afin de définir la population d'analyse du PPG.</p>

Résultats :

➤ Caractéristiques des patients à l'inclusion

Sur les 403 patients inclus initialement, (population analysée pour la tolérance), 388 ont été retenus pour l'analyse à l'inclusion et 270 pour l'analyse en fin de traitement (analyse intermédiaire).

Caractéristiques démographiques

Les patients inclus (n = 388), étaient majoritairement des hommes (54,6 %) et âgés de 44,9 ans en moyenne. Ils étaient en activité professionnelle pour 75,3 % d'entre eux (même si en arrêt maladie pour incapacité temporaire de travail), 13,6 % étaient retraités, 9,2 % sans situation professionnelle, 1,4 % en incapacité permanente partielle liée à l'ECM et 1,1 % en incapacité permanente totale du fait de l'ECM.

L'étiologie de l'eczéma chronique de mains (ECM) était professionnelle dans 21,8 % des cas et 9 % des patients étaient, du fait de l'ECM, en réorientation professionnelle.

⁴ SKINDEX : échelle de qualité de vie évaluant 3 dimensions, émotion, symptômes et fonctionnement. Les réponses aux questions posées sont cotées de 0 à 4 (0 = jamais, 1 = rarement, 2 = de temps en temps, 3 = souvent et 4 = tout le temps). Le score de chaque dimension est la moyenne des réponses à chaque question de cette dimension. Les scores sont transformés en pourcentages. L'impact en termes de qualité de vie est d'autant plus important que le score est élevé.

Caractéristiques de l'ECM

Les formes hyperkératosiques (plus enclines à répondre au traitement par TOCTINO) ± à un autre phénotype étaient prédominantes (65,5 %). Les formes dyshydrosiques seules représentaient 16,4 % des cas et les acropulpites seules 12,5 % des cas.

L'ancienneté de l'ECM était de 7,1 ans en moyenne avec une durée dans l'épisode en cours de 19,3 mois. Les patients avaient en moyenne 7,2 poussées par an (médiane : 5,0 poussées).

Traitements antérieurs

Les patients avaient reçu antérieurement des dermocorticoïdes d'activité forte dans 91,8 % des cas avec une durée moyenne d'utilisation de $15,8 \pm 34,7$ mois et une fréquence moyenne de poussées sous dermocorticoïde fort de $6,9 \pm 7,3$ par an. Un arrêt des dermocorticoïdes a été observé chez 81,5 % des patients pour cause de perte d'efficacité.

Un topique inhibiteur de la calcineurine a été utilisé dans 15,5 % des cas.

Seize pour cent des patients avaient été traités précédemment par voie systémique dont 5,9 % par rétinoïde autre que l'alitrétinoïne, 4,1 % par corticoïde, 2,3 % par méthotrexate et 1,5 % par ciclosporine. Un arrêt des traitements systémiques pour perte d'efficacité a été observé chez 66,7 % des patients et pour intolérance chez 14,0 % des patients.

La photothérapie/PUVathérapie avait été utilisée chez 4,1 % des patients.

Sévérité de l'ECM et retentissement de l'ECM à l'inclusion en termes de qualité de vie et de retentissement socio-professionnel

- Evaluation globale par le médecin (score PGA) : le PGA était coté « sévère » pour 48,3 % (186/385) des patients et « modéré » pour 45,5 % (175/385) des patients.
- Score de sévérité mTLSS : $11,1 \pm 3,0$ (n=375)
- Qualité de vie selon l'échelle SKINDEX : score moyen total de $48,4 \pm 18,2$ % (n=325) et un score moyen sur la dimension symptômes de $70,4 \pm 15,9$ %.
- Retentissement de la pathologie sur la vie quotidienne :
 - ✓ Evalué sur une échelle de 0 à 10 selon 4 dimensions :
 - Retentissement social (n=383) : $5,4 \pm 3,0$
 - Retentissement professionnel chez les patients en activité professionnelle (n=274/278) : $6,9 \pm 2,5$
 - Retentissement familial : $4,7 \pm 3,2$
 - Retentissement affectif : $4,9 \pm 3,4$
 - ✓ Conséquences sociales et médico-économiques de l'ECM :
 - 20,1 % (56/278) des patients en activité professionnelle ont eu des arrêts de travail dans les 6 mois précédant la prise de TOCTINO, dont la durée médiane a été de 18 jours (min-max : 3 – 252)
 - 91,2 % des patients ont eu recours à au moins une consultation pour leur ECM au cours des 6 derniers mois, avec un nombre moyen de consultations de $3,1 \pm 2,5$ chez le médecin généraliste et de $2,7 \pm 1,9$ chez le dermatologue.

➤ Critère de jugement principal

L'étude n'étant pas terminée, les résultats sur le critère de jugement principal ne sont pas disponibles.

➤ **Critères de jugement secondaires à « fin de traitement » (analyse intermédiaire)**

Cette analyse a porté sur 270/388 (retenus dans l'analyse) patients dont la durée de traitement était connue et dont les questionnaires à l'inclusion et la visite de fin de traitement (première cure) étaient disponibles.

La durée de la première cure de TOCTINO a été en moyenne de 4,6 mois (médiane : 4,0 ; IC_{95%} = [4,2 ; 5,0]. La dose de 30 mg a été utilisée pour 85,3 % des patients.

Pourcentage de répondeurs PGA (mains saines/presque saine) :

Le pourcentage de répondeurs PGA « à fin de traitement » a été de 38,4 % (101/263) (voir tableau 2).

Il a évolué au cours du temps avec un pourcentage de 17,7 % (n=332) à 1 mois et 51,0 % à 6 mois (n=208).

Evolution de la sévérité de l'ECM selon le score mTLSS (voir tableau 3) :

Le score mTLSS a diminué de 11,4 à 5,2 soit une différence de 6,2 (p < 0,0001).

Tableau 2 : Score PGA à l'inclusion et en fin de traitement

PGA	Inclusion		Fin de traitement	
	N	%	N	%
Sévère	133	50,6	35	13,3
Modéré	111	42,2	65	24,7
Faible	18	6,8	62	23,6
Quasiment sain	1	0,4	60	22,8
Sain	0	0	41	15,6
Total	263	100,0	263	100,0

Evolution de la qualité de vie selon le score KINDEX et du retentissement socio-professionnel (voir tableau 3) :

Le score total SKINDEX « à fin de traitement » a diminué par rapport à l'inclusion, de même que les sous-scores « émotion », « symptômes » et « fonctionnement » (p < 0,0001).

De même, les scores de retentissement socio-professionnel « à fin de traitement » ont diminué par rapport à l'inclusion avec des variations de 2,7 points pour le retentissement familial, 3 points pour le retentissement sur la vie affective, 3,2 points pour le retentissement social et 3,9 points pour le retentissement professionnel (p < 0,0001).

Tableau 3 : Evolution des scores mTLSS, SKINDEX et socio-professionnels « à fin de traitement » par rapport à l'inclusion (moyenne \pm EC ; IC_{95%})

	N	DM	Inclusion	Fin de traitement	Delta	p
Evolution du mTLSS	248	22	11,4 \pm 3 [11,0 ; 11,8]	5,2 \pm 4,2 [4,7 ; 5,7]	6,2 \pm 4,4 [5,7 ; 6,8]	<0,0001
Evolution du SKINDEX						
Score total	188	82	48,6 \pm 18,3 [46,0 ; 51,2]	27,3 \pm 22,4 [24,1 ; 30,5]	21,3 \pm 21,2 [18,3 ; 24,3]	<0,0001
Sous score émotion	220	50	41,9 \pm 20,7 [39,2 ; 44,7]	25,3 \pm 23,4 [22,2 ; 28,4]	16,6 \pm 22,6 [13,6 ; 19,6]	<0,0001
Sous score symptômes	230	40	71 \pm 16,3 [68,9 ; 73,1]	42,6 \pm 28,2 [38,9 ; 46,2]	28,4 \pm 27,1 [24,9 ; 31,9]	<0,0001
Sous score fonctionnement	211	59	36,7 \pm 22,2 [33,7 ; 39,7]	20,1 \pm 21,6 [17,2 ; 23,0]	16,6 \pm 22,3 [13,6 ; 19,6]	<0,0001
Evolution du retentissement						
social	257	13	5,6 \pm 2,9 [5,2 ; 5,9]	2,4 \pm 2,9 [2,1 ; 2,8]	3,2 \pm 3,5 [2,8 ; 3,6]	<0,0001
professionnel	180*	7	7 \pm 2,5 [6,6 ; 7,4]	3,1 \pm 3,2 [2,6 ; 3,5]	3,9 \pm 3,7 [3,4 ; 4,5]	<0,0001
familial	257	13	4,8 \pm 3,2 [4,3 ; 5,1]	2,1 \pm 2,8 [1,7 ; 2,4]	2,7 \pm 3,4 [2,2 ; 3,1]	<0,0001
Vie affective	255	15	5,1 \pm 3,4 [4,7 ; 5,6]	2,1 \pm 2,9 [1,8 ; 2,5]	3 \pm 3,7 [2,6 ; 3,5]	<0,0001

DM : données manquantes

* : patients en activité professionnelle, même si actuellement en arrêt maladie

8.3.2 Données de prescription

Selon les données IMS (cumule mobile annuel hiver 2013), TOCTINO a fait l'objet de 6 000 prescriptions. Cette spécialité a été trop peu prescrite pour faire l'analyse qualitative des données de prescription.

08.4 Résumé & discussion

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique randomisée de 24 semaines en double aveugle ayant comparé, l'alitrétinoïne 30 mg/jour (traitement de 24 semaines au maximum) au placebo chez des patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains résistant aux dermocorticoïdes topiques.

Dans cette étude, le pourcentage de réponders selon le PGA (« Physician Global Assessment », critère de jugement principal) défini par le pourcentage de patients ayant des mains « saines » ou « presque saines » lors de l'évaluation globale par le médecin après 24 semaines de traitement (ou en fin de traitement en cas de sortie prématurée d'étude), a été plus important avec l'alitrétinoïne 30 mg/jour qu'avec le placebo 39,6 % versus 14,8 % ($p < 0,001$).

Le score de sévérité des lésions mTLSS (« modified Total Lesion Syndrome Score ») à l'inclusion était de 14,3 dans le groupe alitrétinoïne et de 14,7 dans le groupe placebo. Après 24 semaines, la réduction du score mTLSS a été plus importante avec l'alitrétinoïne 30 mg/jour qu'avec le placebo : -54 % versus -30 % soit une différence de -24 % ($p < 0,001$).

Ces résultats confirment ceux obtenus dans les deux études randomisées en double aveugle versus placebo précédemment évaluées. Dans ces deux études, après 12 ou 24 semaines de traitement, l'alitrétinoïne (10 ou 30 mg/jour) avait été plus efficace que le placebo, avec une

différence statistiquement significative, sur la proportion de patients répondeurs (« mains saines » ou « presque saines » selon le PGA). Le pourcentage de répondeurs avait été de 16,6 % (dont 2,9 % de mains saines) avec le placebo, de 27,5 % (dont 9,3 % de mains saines) avec l'alitrétinoïne 10 mg/jour et de 47,7 % (dont 22 % de mains saines) avec l'alitrétinoïne 30 mg/jour.

Les événements indésirables rapportés au cours de la nouvelle étude sont conformes au profil de tolérance connu de l'alitrétinoïne. Deux cas de pancréatite ont été considérés comme possiblement liés à l'alitrétinoïne. Les données de pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance mais ont confirmé les risques de troubles psychiatriques, suicide et idées suicidaires, avec l'alitrétinoïne comme avec les autres rétinoïdes administrés par voie systémique.

Aucune donnée ayant comparé l'alitrétinoïne à un dermocorticoïde puissant ou en association avec un dermocorticoïde puissant n'a été fournie. Or ces études permettraient de vérifier que l'échec au dermocorticoïde puissant n'est pas dû à une mauvaise observance du traitement et d'évaluer l'intérêt de poursuivre le traitement par dermocorticoïde puissant en association ou non (avec optimisation du traitement par une éducation thérapeutique du patient) avec l'alitrétinoïne chez des patients déjà en échec aux dermocorticoïdes puissants.

Une étude observationnelle a été réalisée chez 403 patients atteints d'eczéma chronique des mains pour lesquels le dermatologue a jugé utile de prescrire TOCTINO afin de décrire les conditions de prescription de TOCTINO et son efficacité en situation réelle. Les patients ont reçu un traitement d'une durée de 3 à 6 mois. Seuls les résultats d'une analyse intermédiaire à 6 mois ou à fin de traitement sont disponibles. Les résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité (pourcentage de patients en rémission définie par un PGA mains saines, presque saines, atteinte légère < 10 %) un an après l'arrêt du traitement et à 24 mois seront disponibles en 2015.

L'analyse des caractéristiques des patients à l'inclusion montre que la mise sous traitement par TOCTINO était globalement conforme au RCP en répondant aux critères de chronicité de l'eczéma des mains et d'échec au traitement par dermocorticoïdes puissant. Ainsi, l'ancienneté de l'ECM était de 7,1 ans en moyenne avec une durée moyenne de l'épisode en cours de 19,3 mois. La quasi-totalité des patients (91,8 %) avaient été précédemment traités par dermocorticoïdes d'activité forte et très forte avec une durée moyenne d'utilisation de 15,8 mois. Les patients étaient en échec du traitement par dermocorticoïde avec en moyenne 6,9 poussées par an sous dermocorticoïde fort et un arrêt du dermocorticoïde pour cause d'échec chez 81,5 % des patients. Par ailleurs, 16 % des patients avaient reçu antérieurement un traitement systémique (rétinoïde, corticoïde, méthotrexate ou ciclosporine). La Photothérapie/PUVAthérapie avait été utilisée chez 4,1 % des patients.

En revanche, le critère de sévérité selon le PGA n'était présent que chez 48,3 % des patients. Les formes modérées représentaient 45,5 % des patients selon le PGA et le score mTLSS moyen était de 11,1 (score de 0 à 21). On note cependant, un score important sur la dimension symptômes du score de qualité de vie SKINDEX (70,4 %) et un retentissement important sur l'activité professionnelle des patients (6,9 points sur une échelle de 10) et un taux d'arrêt de travail de 20,1 % chez les patients en activité professionnelle.

L'analyse intermédiaire à 6 mois a été réalisée chez 270 patients dont la durée de traitement était connue et dont les questionnaires à l'inclusion et la visite de fin de traitement étaient disponibles. Les résultats montrent une diminution de la sévérité de l'eczéma chronique des mains avec un pourcentage de patients répondeurs PGA « mains saines » et « presque saines » qui a évolué de 17,7 % à 1 mois à 51,0 % à 6 mois et un score mTLSS qui a diminué de 11,4 à 5,2 points à 6 mois.

08.5 Programme d'études

L'étude observationnelle PMS est toujours en cours, les résultats définitifs sont attendus en juin 2015.

Une autre étude observationnelle (PIXALI) est en cours de réalisation en France. Elle a pour objectif de comparer les scores cliniques et photographiques avant et après traitement par

TOCTINO chez des patients atteints d'eczéma chronique des mains. Les résultats seront disponibles fin 2014.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il n'existe pas en France de recommandation officielle concernant le traitement de l'eczéma chronique des mains.

Le traitement est essentiellement local par dermocorticoïdes puissants associés à des émoullients. Il est habituellement intermittent et au long cours.

En cas de mise en évidence d'allergènes et d'irritants impliqués dans cet eczéma, l'éviction et le contrôle de l'environnement sont, dans la mesure du possible, réalisés.

En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication aux dermocorticoïdes puissants, peu d'alternatives sont disponibles (photothérapie ou une PUVAthérapie). Des spécialités sont utilisées en dehors des indications de l'AMM (rétinoïdes, calcipotriol, immunosuppresseurs).

Les antihistaminiques par voie systémique peuvent être utilisés occasionnellement afin de réduire les démangeaisons. Les antibiotiques ne se justifient qu'en cas de surinfection avérée.

Chez les patients adultes ayant un eczéma chronique sévère des mains ne répondant pas au traitement bien conduit par dermocorticoïdes puissants, un traitement par alitrétinoïne peut être envisagé en seconde intention, dans le strict respect des conditions de prescription et de délivrance et après vérification de la bonne observance du traitement par corticoïde puissant.

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'eczéma chronique des mains est une dermatose inflammatoire fréquente, récidivante, évoluant par poussées et qui a des répercussions psycho-socio-professionnelles. Elle est d'étiologie multiple et se présente sous différentes formes.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen en raison du caractère tératogène de l'alitrétinoïne.

► Il s'agit d'un traitement de deuxième intention limité au traitement de l'eczéma chronique sévère des mains chez l'adulte, en l'absence de réponse aux dermocorticoïdes puissants dans le strict respect des conditions de prescription et délivrance. Les patients pour lesquels l'hyperkératose était prédominante ont semblé mieux répondre au traitement.

► Peu d'alternatives thérapeutiques sont disponibles.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, bien que ce soit une affection assez fréquente, le fardeau induit par l'eczéma chronique sévère des mains est faible.

Il existe un besoin thérapeutique pour améliorer la prise en charge de l'eczéma chronique des mains, notamment des formes sévères et résistantes aux traitements existants, mais qui ne constitue pas une priorité de santé publique.

Au vu des données des essais cliniques disponibles, il est attendu de cette spécialité un impact modéré en termes de morbidité. Les résultats définitifs de l'étude observationnelle en cours sont attendus pour évaluer l'impact de la spécialité TOCTINO sur la qualité de vie et sur les conséquences sociales et professionnelles de l'eczéma pour ces patients.

De plus, la transposabilité des résultats à la pratique clinique n'est pas assurée dans la mesure où, notamment, il existe une incertitude sur les conséquences du profil de tolérance sur le maintien du traitement.

Par ailleurs, il ne peut être exclu un risque de mésusage (utilisation sans contraception efficace) chez la femme en âge de procréer et donc un risque tératogène.

En conséquence, au vu de ces différents éléments, l'impact attendu de TOCTINO sur la santé publique n'est pas évaluable.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TOCTINO 10 mg et 30 mg est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données de comparaison à un dermocorticoïde puissant ou en association avec un dermocorticoïde puissant, ce qui permettrait de vérifier que l'échec au dermocorticoïde puissant n'est pas dû à une mauvaise observance du traitement et d'évaluer l'intérêt de poursuivre le traitement par dermocorticoïde puissant en association ou non avec l'alitrétinoïne chez des patients déjà en échec aux dermocorticoïdes puissants, TOCTINO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux moyens thérapeutiques utilisés dans la prise en charge actuelle de l'eczéma chronique sévère des mains de l'adulte, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission de la transparence recommande que la prescription de TOCTINO soit restreinte aux dermatologues.

012 ANNEXES

ANNEXE 1 : Physician Global Assessment (PGA) : description des degrés de sévérité de l'eczéma chronique des mains

Les critères du PGA sont basés sur l'ensemble des signes cliniques liés à l'eczéma chronique sévère des mains.

Critères de sévérité	Symptômes	Intensité	Surface concernée
Sévère	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification	Au moins un signe : modéré ou sévère	> 30% de la surface de la main affectée
	Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : sévère	
Modéré	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification	Au moins un signe : faible ou modéré	10 à 30% de la surface de la main affectée
	Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : modéré	
Faible	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification	Au moins un signe : faible	< 10% de la surface de la main affectée
	Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : faible	
Quasiment sain (almost clear)	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification	Au moins un signe : faible	< 10% de la surface de la main affectée
	Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Absents	
Sain (clear)	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification	Absents	Pas de surface concernée
	Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Absents	

ANNEXE 2 : mTLSS (*modified Total Lesion Syndrome Score*)

Echelle à 4 graduations (0 = aucun, 1 = faible, 2 = modéré, 3 = sévère) qui est utilisée pour évaluer 7 signes ou symptômes de l'eczéma chronique sévère des mains.

Tous les signes et symptômes contribuant à l'évaluation globale du PGA sont inclus dans l'échelle mTLSS.

Le score mTLSS correspond à la somme des 7 sous-scores (de 0 à 21).

La modification de mTLSS est le pourcentage de variation entre le score relevé au début et à la fin du traitement.

Symptômes	Degré de sévérité et description de l'atteinte
Érythème	0 = absent 1 = érythème léger 2 = rougeurs 3 = rougeurs intenses et profondes
Desquamation	0 = absent 1 = légère sur zone(s) limitée(s), squames fines 2 = sur zone(s) étendue(s), squames plus dures 3 = couvrant plus de 30% de la main avec squames dures et épaisses
Lichenification / Hyperkératose	0 = absent 1 = épaissement faible avec aggravation sur zone(s) limitée(s) 2 = épaissement palpable sur zone(s) étendue(s) 3 = épaissement marqué sur zone(s) étendue(s) avec exagération des marques cutanées normale(s)
Vésicules	0 = absent 1 = vésicules éparses jusqu'à ~10% de la main, sans érosion 2 = vésicules éparses ou en grappes affectant jusqu'à 30% de la main, sans érosion visible 3 = forte densité de vésicules s'étendant sur de larges zones, avec érosion
Œdèmes	0 = absent 1 = gonflement du derme sur moins de 10% de la main 2 = gonflement du derme sur zones définies de plus de 10% de la main, 3 = gonflement du derme avec induration de la peau sur zones étendues
Fissures	0 = absent 1 = peau craquelée affectant une petite partie de la main 2 = peau craquelée et douloureuse sur des zones multiples de la main 3 = une ou plusieurs fissures profondes entraînant saignements et douleur aiguë
Prurit / douleur	0 = absent 1 = inconfort occasionnel et léger quelque fois par jour 2 = inconfort fréquent dans la journée 3 = persistant et entraînant des troubles du sommeil