

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 février 2015

DEXERYL, crème en tube

Tube de 250 g (CIP : 34009 340 445 9 5)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

DCI	Glycérol, vaseline, paraffine liquide
Code ATC (2013)	D02AC (paraffine et produits gras)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation du service médical rendu à la demande du laboratoire conformément à l'article R163-21 du Code de la Sécurité Sociale
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement d'appoint des états de sécheresse cutanée de certaines dermatoses telles que dermatite atopique, états ichtyosiques, psoriasis. Traitement d'appoint des brûlures superficielles de faibles étendues. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	11 décembre 1991 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non soumis à prescription médicale

Classement ATC	2014	
	D	Médicaments dermatologiques
	D02	Emollients et protecteurs
	D02A	Emollients et protecteurs
	D02AC	Paraffine et produits gras

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité DEXERYL réinscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux à compter du 4 novembre 2009 par arrêté publié au JO du 20 novembre 2009.

Dans son avis précédent (7 décembre 2011), la conclusion de la Commission a été la suivante :

« Le service médical rendu par DEXERYL reste faible dans la dermatite atopique.

Le service médical rendu par DEXERYL reste faible dans l'ichtyose.

Pour rappel, la commission a considéré que le service médical rendu était insuffisant dans les indications brûlures superficielles et psoriasis. »

Le laboratoire sollicite un renouvellement d'inscription de cette spécialité sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications « dermatite atopique » et « ichtyose » et une réévaluation du service médical rendu de cette spécialité de faible à modéré dans ces deux indications.

Il existe un autre émollient remboursable aux assurés sociaux, ATOPICLAIR qui a le statut de dispositif médical. Il a pour indication : « Traitement et soulagement des démangeaisons, de la sensation de brûlure et de la douleur associées à diverses dermatoses, dont la dermatite atopique et la dermatite de contact allergique. »

Selon l'avis de la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations du 26 mai 2009, le Service Attendu d'ATOPICLAIR est suffisant et il n'y a pas d'Amélioration du Service Attendu d'ATOPICLAIR par rapport à DEXERYL. Il est remboursable à 60% sur la base du tarif de la Liste des Produits et Prestations.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement d'appoint des états de sécheresse cutanée de certaines dermatoses telles que dermatite atopique, états ichtyosiques, psoriasis.

Traitement d'appoint des brûlures superficielles de faibles étendues. »

03.2 Posologie

« Appliquer la crème en couche mince sur les zones à traiter une à deux fois par jour, ou plus si nécessaire. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 2 nouvelles études cliniques dans la dermatite atopique à l'appui de la demande de réévaluation du service médical rendu de faible à modéré dans cette indication. Aucune étude n'est fournie à l'appui de la demande de réévaluation dans l'indication relative à l'ichtyose.

04.1.1 Etude 312¹

Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude multicentrique divisée en 2 périodes :

J1 à J28 : période randomisée en double aveugle, en 2 groupes parallèles, comparative DEXERYL versus véhicule.

J29 à J84 : période ouverte non contrôlée, DEXERYL en cas de xérose ou absence de traitement en cas d'absence de xérose.

L'objectif principal de l'étude était de démontrer l'efficacité de DEXERYL sur la xérose de l'enfant atteint de dermatite atopique.

METHODE

• Critères d'inclusion :

Les patients, de sexe masculin ou féminin, avec les critères suivants pouvaient être inclus:

- Age compris entre 2 et 6 ans inclus,
- Atteints de dermatite atopique selon les critères diagnostiques définis par la « UK Working Party »,
- Avec de la xérose sur le corps et un score de xérose >2 sur la face antérieure des membres inférieurs,
- avec un objectif SCORAD < 15.

Score de xérose (XS): il s'agit d'une évaluation de l'investigateur de la xérose sur une échelle à 4 points : 0= absence, 1=faible, 2 = modéré, 3= sévère.

SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis):

Il s'agit d'une méthode standardisée d'évaluation de la sévérité de la dermatite atopique. Elle résulte des travaux de l'European Task Force on Atopic Dermatitis (1993). Elle comporte 3 items :

A : étendue des lésions. Le score maximal varie de 0 à 100. Cet item intervient pour 20% du score total.

B : intensité des lésions. Basé sur 6 critères (érythème, œdème/papule, lésions suintantes ou croûteuses, excoriations, lichénification et sécheresse cutanée), chacun étant coté de 0 à 3. Le score maximal est de 18, il intervient pour 60% du score total.

C : symptômes subjectifs : perte de sommeil et prurit. Chacun est coté de 0 à 10. Le score maximal est de 20. Il intervient pour 20 % du score total.

¹ Boralevi F, Delarue A, Raudsepp H, Kaszuba A, Bylaite M, Tiplica GS et al. Long-term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28:1456-62.

Calcul du SCORAD : $A/5 + 7B/2 + C$. Le score maximal possible est de 103.

Un score SCORAD < 25 correspond à une dermatite atopique bénigne, compris entre 25 et 50 à dermatite atopique modérée, > 50 à une dermatite atopique sévère.

Objectif SCORAD :

Il représente la mesure des symptômes objectifs de la dermatite atopique, prenant en compte les critères A (étendue des lésions) et B (intensité des lésions). Ce score varie de 0 à 83. Les symptômes subjectifs sont ainsi exclus de cette évaluation.

- Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus les patients qui avaient notamment au moins un des critères suivants :

Critères liés aux affections :

- Phase aiguë de dermatite atopique avec un érythème modéré/sévère, suintement ou exsudation,
- Forme sévère de la dermatite atopique nécessitant soit des traitements par voie systémique de corticoïdes et/ou d'antibiotiques et/ou d'antiviraux et/ou une hospitalisation,
- Infection bactérienne primaire, virale, fongique ou parasitaire de la peau,
- Lésions ulcérées, acné ou rosacée,
- Pathologie dermatologique autre que la dermatite atopique susceptible d'interférer avec l'évaluation.

Critères liés aux traitements concomitants:

- Utilisation de corticoïdes oraux ou d'immunosuppresseurs dans les 14 derniers jours,
- Utilisation de corticoïdes locaux, systémiques ou des antibiotiques locaux sur les lésions dans les 7 derniers jours,
- Utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'antihistaminiques dans les 7 derniers jours.

- Critère de jugement principal :

Evolution moyenne du score de xérose au cours de la période en double-aveugle J1 à J28.

- Parmi les critères de jugement secondaires :

- évolution moyenne du score de xérose de J1 à J7, J1 à J14 et J1 à J21 ;
- évolution moyenne sur l'échelle visuelle analogique de xérose (EVA-X) de J1 à J14 et de J1 à J28 ;
- Objectif SCORAD à J28 ;
- Réponse au traitement durant la période en ouvert définie par une diminution du score de xérose et une diminution de l'objectif SCORAD

Echelle visuelle analogique de xérose (EVA-X):

Cette échelle évalue la sécheresse cutanée sur une échelle de 100 mm dont les extrémités sont 0 = absence de sécheresse à 100 = peau extrêmement desséchée.

RESULTATS

- Sujets analysés

Un total de 251 patients a été randomisé dans l'étude : 125 dans le groupe de DEXERYL et 126 dans le groupe véhicule.

Le nombre de patient traités au moins 1 jour a été de 125 patients dans le groupe DEXERYL et 124 patients dans le groupe véhicule.

Sur les 13 patients (soit 5,2%) qui ont quitté l'étude avant J84, 5 sont sortis en raison de problème de tolérance : 2 patients dans le groupe de DEXERYL et 3 patients dans le groupe véhicule. Les autres motifs de sortie d'étude sont pour manque d'efficacité (1 patient dans chaque groupe) et pour « autres raisons » (5 dans le groupe DEXERYL et 2 dans le groupe véhicule).

- Traitements

Les enfants ont été traités pendant 3 mois (84 jours \pm 7 jours), de la manière suivante :

- De J1 à J28 : 28 jours d'application de DEXERYL ou véhicule,
- A partir de J28 : si l'enfant avait toujours des lésions persistantes et/ou un score de xérose $>$ 1, l'application de DEXERYL commençait ou continuait.
Seuls les patients sans lésion persistante et avec un score de xérose \leq 1 ont arrêté tout traitement.
- A J56 : si le patient avait des lésions persistantes et/ou un score de xérose $>$ 1 à D56, l'application de DEXERYL commençait ou continuait.
Seuls les patients sans lésion persistante et avec un score de xérose \leq 1 à D56 ont arrêté tout traitement.
- A J84: fin de l'application du produit.

- Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques (cf. Tableau 1) ont été similaires dans les deux groupes de traitement, à l'exception du sex-ratio : plus de filles que de garçons ont été randomisés pour recevoir DEXERYL.

Tableau 1 : principales caractéristiques des patients

Caractéristiques	Dexeryl n = 124	Véhicule n = 125
Sexe, n (%)		
Hommes	55 (44,4)	72 (57,6)
Femmes	69 (55,6)	53 (42,4)
Âge (ans)		
Moyenne (ET)	4,04 (1,32)	4,05 (1,45)
intervalle	2,0-6,9	2,0-6,9
XS à l'inclusion		
Moyenne (ET)	2,2 \pm 0,4	2,1 \pm 0,4
Intervalle	2-3	2-3
SCORAD à l'inclusion		
Moyenne (ET)	15,7 (4,3)	14,9 (4,4)
Intervalle	7,8-27,4	7,0-29,8
EVA-X à l'inclusion		
Moyenne (ET)	57,8 (16,7)	54,5 (17,2)
Intervalle	21-96	17-94

ET : écart-type

- Résultats sur le critère principal

Pendant la période en double aveugle (J1 à J28), le score moyen de xérose pour les patients traités avec DEXERYL a diminué de -0,93 et de -0,63 chez les patients qui ont reçu le véhicule, soit une différence moyenne ajustée de -0,30, IC95% [-0,42 ; -0,18], $p < 0,0001$.

- Résultats sur les critères secondaires

Durant la période en double aveugle, les résultats obtenus (Tableau 2) sur le score de xérose (de J1 à J7, J1 à J14 et J1 à J21), l'évaluation visuelle analogique de la xérose (de J1 à J14 et de J1 à J28) et l'objectif SCORAD sont en faveur de DEXERYL par rapport au véhicule.

Tableau 2 : critères secondaires - résultats

<i>Différence par groupe Dexeryl ; véhicule</i>	J7	J14	J21	J28
<i>Valeur de p</i>				
Score de xérose	-0,65 ; -0,43 p= 0,001	-0,93 ; -0,70 p=0,005	-1,06 ; -0,73 p<0,0001	-
EVA xérose	-	-24,5 ; -15,1 p<0,0001	-	-31,8 ; -19,5 -p<0,0001
Objectif SCORAD	-	-	-	-5,243 ; -3,2 p<0,0001

Au cours de la période en ouvert, environ la moitié des sujets de chaque groupe a été considérée comme répondeur à J56: 41/82 (51,3%) dans le groupe DEXERYL et 32/57 (56,1%) dans le groupe véhicule. Tous les sujets répondeurs à J56 l'ont été à J84.

Conclusion

Cette étude a évalué l'efficacité de DEXERYL versus véhicule chez des enfants âgés de 2 à 6 ans avec une dermatite atopique. Les résultats montrent une différence en faveur de DEXERYL par rapport au véhicule sur le score de xérose (critère de jugement principal) de faible quantité d'effet : -0,30 du score de xérose sur une échelle de 0 à 4.

L'évaluation de la xérose sur les critères secondaires est également en faveur de DEXERYL par rapport au véhicule.

04.1.2 Etude 313

Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude randomisée, ouverte, multicentrique, en groupes parallèles, qui a comparé l'efficacité et la tolérance de DEXERYL et d'ATOPICLAIR² par rapport à l'absence de traitement émollit.

L'objectif principal de l'étude a été d'évaluer la capacité de DEXERYL à prévenir les poussées inflammatoires de dermatite atopique après le traitement d'une poussée précédente par un corticoïde topique. Cette étude n'a pas été publiée.

METHODE

Toute poussée de dermatite atopique devait être évaluée et confirmée par l'investigateur.

Afin de réduire la variabilité entre groupes lors de la randomisation, les patients ont été recrutés durant une poussée inflammatoire, traités par le même corticoïde topique (LOCATOP, désionide 0,1%) jusqu'à résolution des lésions inflammatoires, puis randomisés uniquement après la disparition confirmée de ces lésions. En cas de poussée en cours d'étude, les patients ont été traités par un corticoïde topique (LOCAPRED, désionide 0,1%).

- Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion ont été évalués au cours de 2 visites successives. Dans un premier temps (V1), les critères d'inclusion ont été :

- âge compris entre 2 et 6 ans inclus ;
- dermatite atopique selon les critères de diagnostic définis par la « UK Working Party » ;
- au moins une poussée inflammatoire traitée par corticoïdes au cours des 6 mois précédents
- poussée inflammatoire lors de la visite 1.

² Composition d'ATOPICLAIR : eau, palmitate d'éthylhexyle, butyrospermum parkii, pentylène glycol, alcool arachydylique, alcool bénylique, arachydyl glucoside, stéarate de glycérol, PEG-100 stéarate, butylène glycol, acide glycyrrhétinique, glycine capryloyl, bisabolol, acétate de tocophérol, carbomère, ethylhexylglycerine, piroctone olamine, hydroxyde de sodium, allantoïne, DMDM hydantoin, vitis vinifera, hyaluronate de sodium, EDTA disodique, ascorbyl tetra-isopalmitate, gallate de propyle, telmesteine.

Après le traitement de la poussée inflammatoire, pour être randomisés, lors de la visite 2 (V2), les patients devaient avoir:

- un objectif SCORAD < 15 ;
- une absence de lichénification, d'excoriation, de suintement/croûtes, d'œdème/papules, de prurit ;
- un score de xérose > 1

Si les lésions n'avaient pas disparu en 21 jours, le patient ne pouvait pas être randomisé.

- Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus les patients qui avaient notamment au moins un des critères suivants :

Critères liés aux affections :

- Eczéma chronique, eczéma des mains, eczéma avec des croûtes, eczéma nummulaire,
- Forme sévère de la dermatite atopique nécessitant soit des traitements par voie systémique de corticoïdes et/ou d'antibiotiques et/ou d'antiviraux et/ou une hospitalisation,
- Infection bactérienne primaire, virale, fongique ou parasitaire de la peau,
- Lésions ulcérées, acné ou rosacée,

Critères liés aux traitements concomitants:

- Utilisation de corticoïdes oraux ou d'immunosuppresseurs dans les 14 derniers jours avant la visite 1 ou la visite 2,
- Utilisation de corticoïdes locaux, systémiques ou des antibiotiques locaux sur les lésions dans les 7 derniers jours avant la Visite 1.

- Critère de jugement principal :

Pourcentage de patients avec au moins une poussée inflammatoire évaluée par l'investigateur au cours des 12 semaines de traitement

En cas de survenue d'une poussée inflammatoire, le patient devait être examiné par l'investigateur pour confirmer la poussée, et si nécessaire prescrire les traitements appropriés.

Une poussée inflammatoire a été définie comme suit :

- augmentation mesurable de l'intensité ou de l'étendue des lésions en moins de 2 semaines sous traitement continu ;
- augmentation significative (>25%) du score SCORAD ;
- introduction d'une nouvelle ligne de traitement (corticoïde topique).

Un patient sorti d'étude prématurément pour au moins une des raisons suivantes a également été considéré comme ayant eu une poussée inflammatoire (échec) :

- inefficacité du traitement ;
- aggravation
- raison inconnue / manquante
- patient perdu de vue.

Deux poussées inflammatoires ont été considérées distinctes si le corticoïde topique a été arrêté depuis au moins 7 jours (sans symptôme inflammatoire).

- Parmi les critères de jugement secondaires :

- pourcentage de patients en rémission complète ;
- nombre de poussées ;
- pourcentage de patients ayant besoin de corticoïdes topiques au cours de chacun des 3 mois de traitement.

RESULTATS

- **Sujets analysés**

Le nombre de patients inclus (V1) a été de 347 et le nombre de patients randomisés (V2) a été 335 selon la répartition suivante :

- DEXERYL : 111 patients
- ATOPICLAIR : 116 patients
- Absence d'émollient : 108 patients

Le nombre de patients ayant terminé l'étude (V5) a été de 316 :

- DEXERYL: 110 patients
- ATOPICLAIR : 111 patients
- Absence d'émollient : 95 patients

Les principales raisons de non randomisation à la V2 ont été liées au non-respect des critères d'inclusion (Tableau 3) :

Tableau 3 : motifs de non randomisation

	Total n=347	
Nombre des patients inclus (V1)	347	(100,0 %)
Nombre des patients non randomisés	12	(3,5 %)
Motifs de non randomisation :		
Non-respect de critères d'inclusion	9	(2,6 %)
Décision des parents / tuteurs – retrait du consentement	4	(1,2 %)
Autres raisons	1	(0,3 %)
Nombre des patients randomisés (V2)	335	(96,5 %)

Le nombre de patients sortis d'étude à chacune des visites prévues au protocole était plus important dans le groupe sans émollient que dans les deux groupes traités (Tableau 4) :

Tableau 4 : sorties d'étude

	Sans emollient n=108	ATOPICLAIR n=116	DEXERYL n=111
Nombre de patients sortis d'étude	13 (12,0 %)	5 (4,3 %)	1 (0,9 %)
V3/Jour 28 (OC)	7 (6,5 %)	2 (1,7 %)	1 (0,9 %)
V4/Jour 56 (OC)	4 (3,7 %)	3 (2,6 %)	-
V5/Jour 84 (OC)	2 (1,9 %)	-	-

OC=Observed case

Les motifs de sortie prématurée d'étude ont été globalement répartis de façon homogène entre ceux pour manque d'efficacité ou ceux liés à la tolérance (Tableau 5):

Tableau 5 : motifs de sorties d'étude

	Sans émollient n=108	ATOPICLAIR® n=116	DEXERYL n=111	Total n=335
Nombre de patients sortis	13 (12,0%)	5 (4,3 %)	1 (0,9 %)	19 (5,7 %)
Raisons de tolérance	-	-	-	-
Raisons d'efficacité (manque de réponse, aggravation de la maladie étudiée, poussée)	5 (4,6 %)	4 (3,4 %)	-	9 (2,7 %)
Autre raison en dehors de l'efficacité ou tolérance	8 (7,4 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	10 (3,0 %)
Nombre de patients « complets »	95 (88,0%)	111 (95,7 %)	110 (99,1 %)	316 (94,3 %)

A l'inclusion, les patients présentaient des caractéristiques démographiques comparables entre les 3 bras de l'étude. La population étudiée comprenait 51,9% de filles et 48,1 % de garçons. L'âge moyen était de 3,6 ans.

- Résultats sur le critère principal

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins une poussée inflammatoire évaluée par l'investigateur au cours des 12 semaines de traitement a été de 67,6% dans le groupe sans émollient, 52,6% dans le groupe ATOPICLAIR et 35,1% dans le groupe DEXERYL (analyse des résultats dans la population en intention de traiter).

La comparaison DEXERYL versus sans émollient a montré une réduction absolue du nombre de patients ayant présenté au moins une poussée au cours des 12 semaines de traitement de 32,4%, $p < 0,0001$ (Tableau 6). Ces données sont confirmées dans l'analyse des résultats dans la population per protocole. Le pourcentage de sujets ayant au moins une poussée inflammatoire au cours des 12 semaines de traitement a été de 36,7% dans le groupe DEXERYL et 72,2% dans le groupe sans traitement.

Tableau 6 : Pourcentage de patients avec au moins une poussée. Comparaison DEXERYL et sans émollient

	Sans émollient n=108	DEXERYL n=111
Patients ayant présenté au moins une poussée de dermatite atopique		
Manquant	-	-
Non	35 (32,4 %)	72 (64,9 %)
Oui	73 (67,6 %)	39 (35,1 %)
$p < 0,0001$		

Les résultats ont également montré une différence significative entre le groupe ATOPICLAIR et le groupe sans émollient, $p = 0,004$ (Tableau 7).

Tableau 7 : Pourcentage de patients avec au moins une poussée. Comparaison ATOPICLAIR et sans traitement

	Sans émollient n=108		ATOPICLAIR n=116	
Patients ayant présenté au moins une poussée de dermatite atopique				
Manquant	-		-	
Non	35	(32,4 %)	55	(47,4 %)
Oui	73	(67,6 %)	61	(52,6 %)
$p = 0,004$				

Aucune comparaison n'a été prévue entre DEXERYL et ATOPICLAIR, ni sur le critère principal, ni sur les critères secondaires.

- Résultats sur les critères secondaires :

- Pourcentage de patients en rémission complète :

La rémission complète a été définie comme une période sans poussée d'au moins 8 semaines et sans traitement anti-inflammatoire à partir de la randomisation.

Le pourcentage de patients en rémission complète a été significativement plus élevé dans le groupe DEXERYL (63,1%) que dans le groupe sans traitement (41,3%), $p < 0,001$.

Le pourcentage de patients en rémission complète a été significativement plus élevé dans le groupe ATOPICLAIR (51,3%) que dans le groupe sans traitement, $p < 0,043$.

- Nombre de poussées :

Le nombre de poussées dans chaque groupe a été plus élevé dans le groupe sans émollient (Tableau 8). Les pourcentages de sujets ayant au moins 2 poussées au cours de 3 mois d'étude ont été de 24,1% dans le groupe sans émollient, 14,7% dans le bras ATOPICLAIR et 9,9% dans le bras DEXERYL.

Tableau 8 : Nombre de poussées pendant l'étude

	Sans émollient n=108		ATOPICLAIR n=116		DEXERYL n=111	
Nombre de poussées pendant l'étude						
Manquant	-		-		-	
Sans poussée	35	(32,4 %)	55	(47,4 %)	72	(64,9 %)
1 poussée	47	(43,5 %)	44	(37,9 %)	28	(25,2 %)
2 poussées	20	(18,5 %)	16	(13,8 %)	9	(8,1 %)
3 poussées	3	(2,8 %)	1	(0,9 %)	2	(1,8 %)
Plus de 3 poussées	3	(2,8 %)	-		-	

- Pourcentage de patients ayant besoin de corticoïdes topiques au cours de chacun des 3 mois de traitement :

Les pourcentages de patients ayant eu recours à un corticoïde dans le groupe DEXERYL, dans le groupe ATOPICLAIR et le groupe sans émollient ont été les suivants :

- 19,8% dans le groupe DEXERYL, 33,6% dans le groupe ATOPICLAIR et 44,4% dans le groupe sans émollient durant le 1^{er} mois,
- 26,4% dans le groupe DEXERYL, 32,5% dans le groupe ATOPICLAIR et 44,6% dans le groupe sans émollient ($p = 0,002$) durant le 2^{ème} mois,
- 23,6% dans le groupe DEXERYL, 20,7% dans le groupe ATOPICLAIR et 43,3% dans le groupe sans émollient ($p < 0,001$) durant le 3^{ème} mois.

Note : les données ne permettent pas de connaître s'il s'agit de mêmes patients au cours des 3 mois de traitement.

Conclusion

Cette étude a évalué l'efficacité de DEXERYL et celle d'ATOPICLAIR versus l'absence de traitement émollient chez des enfants âgés de 2 à 6 ans avec une dermatite atopique. Les résultats montrent une différence en faveur de DEXERYL (35,1%) et d'ATOPICLAIR (52,6%) par rapport à l'absence de traitement (67,6%) en termes de pourcentage d'apparition d'une nouvelle poussée inflammatoire de dermatite atopique dans les 3 mois suivant le traitement d'une poussée précédente par un corticoïde topique.

Il est regrettable qu'aucune comparaison DEXERYL versus ATOPICLAIR n'ait été prévue sur les données recueillies.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Etudes 312 et 313

Dans l'étude 312, les effets indésirables cutanés ont été observés chez 5 patients (4%) dans le groupe DEXERYL et 2 patients (1,6%) dans le groupe véhicule. Tous les effets indésirables ont été classés légers ou modérés (sauf un dans le groupe DEXERYL : toux sévère). Ils ont tous été transitoires sauf 1 dans le groupe DEXERYL, papillome cutané). Au total, 5 patients ont arrêté leur traitement en raison d'un effet indésirable : 2 dans le groupe DEXERYL et 3 dans le groupe véhicule.

Dans l'étude 313, les effets indésirables ont été observés chez 8 patients (6,9%) dans le groupe ATOPICLAIR et un patient (0,9%) dans chacun des groupes DEXERYL et absence d'émollient. Les effets indésirables ont conduit à un arrêt de l'étude chez 4 patients (3,4%) dans le groupe ATOPICLAIR, 3 patients (2,8%) dans le groupe sans émollient et aucun dans le groupe DEXERYL.

Pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 5 novembre 2009 au 28 février 2014. Les rubriques du RCP concernant les données cliniques n'ont pas été modifiées depuis la dernière évaluation par la Commission de transparence en juillet 2009.

Au cours de cette période, 562 effets indésirables suspectés concernant 395 patients ont été rapportés (Tableau 9).

Les 3 « Systèmes Organes » les plus fréquemment concernés ont été :

- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (223 cas rapportés)
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (84 cas rapportés)
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (43 cas rapportés)

Tableau 9 : répartition des effets indésirables graves et non graves (classification MedDRA).

Système Organe	Nombre total d'effets indésirables (nombre de cas)	Nombre de cas graves
Affections hématologiques et du système lymphatique	4 (1)	1
Affections oculaires	5 (4)	0
Affections gastro-intestinales	10 (9)	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	164 (84)	0
Affections du système immunitaire	7 (7)	0
Infections et infestations	4 (3)	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	253 (223)	0
Investigations	2 (1)	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2 (1)	0
Affections du système nerveux	12 (6)	0
Affections des organes de reproduction et du sein	1 (1)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4 (2)	2
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	69 (43)	3
Procédures chirurgicales et médicales	24 (10)	0
Affections vasculaires	1 (0)	0
TOTAL	562 (395)	9

Des cas d'ingestions accidentelles (n=196) ont été observés. Ces ingestions accidentelles concernaient des nourrissons et enfants, pour la majorité des cas sans effet indésirable. Cependant des effets indésirables liés à l'ingestion de la crème ont été rapportés pour 9 observations: 2 cas de vomissement, 3 cas de diarrhée ou d'augmentation de la fréquence des selles, 1 cas de douleur abdominale, 1 cas associant douleur abdominale et vomissement, 1 cas de fièvre et 1 cas d'éruption cutanée généralisée et prurit.

Par ailleurs il est noté que cette spécialité contient un parabène (parahydroxybenzoate de propyle).

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données GERS, environ 11,8 millions de tubes ont été vendus en 2013, dont les 2/3 (7,8 millions de tubes) ont été remboursés par l'Assurance Maladie.

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), DEXERYL est prescrit dans environ 50% % des cas dans les indications de l'AMM. Il existe donc une partie non négligeable des prescriptions qui s'effectuent hors du cadre de l'AMM.

Dans près de 90% des cas, la posologie est d'une application par jour.

Cette spécialité est coprescrite dans 32 % des cas avec des antalgiques et dans 29% des cas avec des dermocorticoïdes.

DEXERYL est principalement prescrit (42%) chez les sujets de plus 55 ans : 19% des prescriptions chez les patients âgés de 75 ans et plus, 13% des prescriptions chez les patients âgés de 65 à 74 ans, 10% des prescriptions chez les patients âgés de 55 à 64 ans.

Environ 15% des prescriptions sont effectuées chez les moins de 4 ans.

04.4 Stratégie thérapeutique

Ichtyose

Il n'existe pas de traitement curatif de l'ichtyose. La prévention des complications est l'un des points essentiels de la prise en charge et passe par la lutte contre la desquamation permanente.

- Traitements généraux :

Les rétinoïdes per os sont parfois utilisés pour améliorer l'état cutané de certains enfants ichtyosiques. Il faut administrer les doses les plus faibles possibles du fait des nombreux effets indésirables pour les traitements de longue durée.

- Traitements locaux :

Le but des traitements locaux est d'obtenir la desquamation de l'hyperkératose. Les crèmes émoullientes et hydratantes sont appliquées quotidiennement.

Dermatite atopique^{3,4,5,6,7,8}

Le traitement de la dermatite atopique est symptomatique. Les objectifs sont de traiter les poussées et de prévenir les récurrences par une prise en charge au long cours.

La réduction de l'inflammation et du prurit est la mesure essentielle pour soulager le patient.

Dans la majorité des cas, les dermocorticoïdes permettent de traiter efficacement les poussées de dermatite. Les dermocorticoïdes d'activité faible sont inefficaces. Ceux d'activités modérée et forte sont prescrits en cure courte sur des lésions très inflammatoires et plus prolongées sur des lésions lichenifiées. Les dermocorticoïdes d'activité très forte sont réservés aux cures courtes sur les lésions très inflammatoires.

Le tacrolimus (PROTOPIC) est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'enfant (à partir de 2 ans) en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

La xérose cutanée est la traduction clinique de l'anomalie de la fonction barrière de l'épiderme. Les émoullients, tel que DEXERYL, sont utilisés en première intention seuls ou en association avec les traitements topiques ou systémiques dans le but de restaurer cette fonction barrière de la peau et limiter le passage des irritants et allergènes. L'usage des émoullients devra être d'autant plus important que la xérose cutanée est plus marquée. Les mesures d'hygiène sont utiles pour prévenir les surinfections (bain tiède, pains ou gels sans savon).

La prise en charge de la dermatite atopique comprend aussi des mesures adjuvantes et préventives des récurrences telles que des mesures d'hygiène, la suppression des facteurs irritants et allergiques.

Des tests allergologiques peuvent parfois être utiles en cas d'échec d'un traitement bien conduit, de localisations prédominantes anormales telles que les poignets (métaux), les mains (allergènes professionnels) ou le visage (allergènes aéroportés). En dehors de ces situations, les tests allergologiques n'ont aucune utilité.

³ Bieber. Atopic Dermatitis. Ann Dermatol 2010;22:125-36

⁴ Akdis CA et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults : European Academy of Allergology and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006;61:969-87

⁵ Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24:317-28

⁶ Williams HC. Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2005;352:2314-24.

⁷ National Institute for Health and Clinical Excellence. Atopic eczema in children - Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years. NICE clinical guideline 57 ; Quick Reference Guide. 2007

⁸ Saeki. Guidelines for management of atopic dermatitis. J Dermatol 2009;36:563-77

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 décembre n'ont pas à être modifiées :

05.1 Service Médical Rendu

Dermatite atopique :

- La sécheresse cutanée de la dermatite atopique entraîne une dégradation de la qualité de vie.
- DEXERYL entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de DEXERYL dans la sécheresse cutanée de dermatite atopique est moyen.
- Cette spécialité est un médicament d'appoint.
- Il existe des alternatives non remboursables et une alternative remboursable.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEXERYL est faible dans la dermatite atopique.

Ichtyose :

- Les états de sécheresse cutanée dus à une ichtyose entraînent une dégradation de la qualité de vie.
- DEXERYL entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de DEXERYL dans les états de sécheresse cutanée telle que l'ichtyose est moyen.
- Cette spécialité est un médicament d'appoint.
- Il existe des alternatives non remboursables.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEXERYL est faible dans l'ichtyose.

Pour rappel, la commission a considéré que le service médical rendu était insuffisant dans les indications « brûlures superficielles » et « psoriasis ».

05.2 Recommandations de la Commission

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de DEXERYL dans les indications « états de sécheresse cutanée liées à la dermatite atopique ou à des états ichtyosiques » et à la posologie de l'AMM.

▸ **Taux de remboursement proposé : 15 %**

▸ **Conditionnement :** il est adapté aux conditions de prescription.