

AVIS DE LA COMMISSION

10 novembre 2004

FLIXOVATE 0,05 %, crème
Tube de 30 g

FLIXOVATE 0,005 %, pommade
Tube de 30 g

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

Propionate de fluticasone

Liste I

Date de l'AMM : 06/12/93

Rectificatifs :

- 24/05/00 : extension d'indication à l'enfant à partir de 1 an et modification du schéma posologique
- 25/06/01 : extension d'indication à la prévention des récurrences de dermatite atopique chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an.
- 03/07/03 : dans le cadre de l'indication prévention des récurrences de dermatite atopique chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an, précisions concernant le mode d'administration avec utilisation de l'unité phalange

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication à la prévention des récurrences de la dermatite atopique.

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Propionate de fluticasone

1.2. Originalité

Premier dermocorticoïde ayant une indication dans la prévention des récurrences de la dermatite atopique.

1.3. Indication(s)

Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement :

- eczéma de contact
- dermatite atopique (traitement curatif **et prévention des récurrences**)
- lichénification

Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels :

- dermite de stase
- psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues)
- lichen
- prurigo non parasitaire
- dyshidrose
- lichen scléro-atrophique génital
- granulome annulaire
- lupus érythémateux discoïde
- dermatite séborrhéique à l'exception du visage
- traitement symptomatique du prurit du mycosis fongique

Indications de circonstance pour une durée brève :

- piquûre d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.

La forme pommade est plus particulièrement destinée aux lésions sèches ou squameuses.

1.4. Posologie

Posologie

Adulte et enfant à partir de 1 an : 1 à 2 applications par jour.

Le propionate de fluticasone a été efficace et bien toléré chez 510 enfants âgés de 3 mois à 14 ans, traités par 1 ou 2 applications par jour pour une dermatite atopique modérée à sévère. La durée du traitement était inférieure ou égale à 4 semaines. L'efficacité et la tolérance lors d'un traitement plus long ou d'autres affections dermatologiques sont peu ou (mal) connues.

Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.

Certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...) rendent souhaitable un arrêt progressif. Il peut être obtenu par la diminution de fréquence des applications et/ou par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.

Prévention des récurrences de dermatite atopique :

1 application par jour, 2 jours par semaine.

Après avoir traité efficacement l'épisode aigu, Flixovate devra être appliqué sur les zones précédemment lésées ou à risque de récurrence.

Il est conseillé d'associer ce traitement à des produits émollients quotidiennement.

L'efficacité et la tolérance ont été évaluées au cours des essais cliniques sur des durées de traitement allant de 16 à 20 semaines.

Mode d'administration

Chez l'adulte comme chez l'enfant, afin de mieux préciser la quantité de crème à appliquer sur une surface donnée, on peut utiliser la méthode de l'unité phalangette. L'unité phalangette correspond à la quantité de crème déposée d'un trait continu sur toute la longueur de la dernière phalange de l'index d'un adulte. Cette quantité ainsi délivrée permet de traiter une surface de peau correspondant à la surface des 2 mains d'un adulte (soit environ 250 à 300 cm²). Une unité phalangette correspond à 0,5 g de produit. Un tube de 30 g contient 60 unités phalangettes.

Le traitement des grandes surfaces nécessite la surveillance du nombre de tubes utilisés.

Il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

D07AC17

D : Dermatologie
07 : Corticoïdes
A : Corticoïdes non associés
C : Corticoïdes d'activité forte
17 : Fluticasone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Ce sont les dermocorticoïdes d'activité forte utilisés en traitement curatif des poussées. Aucune de ces spécialités n'est indiquée dans la prévention des récurrences de dermatite atopique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres traitements utilisés dans la dermatite atopique sont :

- les émollients (DEXERYL, COLD CREAM)
- le tacrolimus (PROTOPIC) seul immunomodulateur remboursable aux assurés sociaux en traitement de deuxième intention de la dermatite atopique sévère de l'adulte en cas de résistance ou d'intolérance aux traitements conventionnels (présentation à 0,1 % et à 0,03 %) et de la dermatite atopique sévère de l'enfant (2 ans et plus) en cas de résistance aux traitements conventionnels (présentation à 0,03 %).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier comporte 6 études :

- 3 études principales d'efficacité et de tolérance versus placebo :
 - 1 étude (N°1) chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans (traitement préventif : 1 application/jour 2 jours/semaine pendant 16 semaines)
 - 1 étude (N°2) chez l'adulte et l'enfant (traitement préventif : 1 application/jour 4 jours/semaine pendant 4 semaines puis 1 application/jour 2 jours/semaine pendant 16 semaines)
 - 1 étude (N°3) chez l'enfant de 3 à 10 ans (traitement préventif : 1 application/jour 2 jours/semaine pendant 16 semaines)
- 3 études de support (ces études ne seront pas détaillées ci-après) :
 - 1 étude pilote chez 54 adultes et adolescents à partir de 15 ans versus placebo (durée du traitement préventif : 16 semaines)
 - 2 études chez l'enfant de 4 à 14 ans versus hydrocortisone 1% crème (traitement préventif de 12 semaines avec un schéma posologique différent de celui recommandé par l'AMM : le traitement est appliqué dès le retour des symptômes, jusqu'à 2 fois/jour, selon ce qui est considéré nécessaire par les parents)

Etude N°1 :

Méthodologie : étude randomisée, versus placebo, multicentrique, se déroulant en 3 phases :

- Phase I : ouverte, traitement de la phase aiguë de la maladie et stabilisation pendant 4 semaines avec propionate de fluticasone crème ou pommade (N=376).
- Phase II : en double-aveugle, versus placebo, phase d'entretien pendant 16 semaines avec un traitement préventif (N=295)
- Phase III : retour en phase I des patients présentant une rechute pendant la phase d'entretien (N=135).

Patients inclus :

- Phase I : patients âgés de 12 à 65 ans avec dermatite atopique documentée, d'intensité modérée à sévère (selon les critères de Hanifin et Rajka modifié par Williams et al.) caractérisée par des rechutes fréquentes et une lésion avec un Index Lesion Sum Score¹ (ILSS) de 4 à 6 pour les symptômes suivants : érythèmes, oedèmes/papules et excoriations.
- Phase II : patients ayant terminé la phase I avec succès, ayant un ILSS<1 pour les érythèmes, oedèmes/papules et excoriations (pour la même lésion que celle contrôlée en phase I).
- Phase III : patients avec rechute confirmée (ILSS>4 pour les érythèmes, oedèmes/papules et excoriations)

Traitements :

Phase I :

Traitement curatif (1 à 2 applications/jour)
Propionate de fluticasone 0,05% crème (n=186)
Propionate de fluticasone 0,005% pommade (190)

Phase II :

Traitement préventif (2 applications/semaine pendant 2 jours consécutifs)
Propionate de fluticasone 0,05% crème (n=70)
Propionate de fluticasone 0,005% pommade (n=68)
Placebo crème (n=84)
Placebo pommade (n=73)

Les patients ont également reçu un traitement émollient standard, en association avec les produits testés.

Critères de jugement :

- principal : délai de survenue de la 1^{ère} rechute au cours de la phase II.
- secondaire : taux de sujets avec rechute au cours de la phase II.

1. ¹ Index Lesion Sum Score : échelle où une valeur entre 0 et 3 est attribuée à une lésion selon la sévérité des symptômes (0=absent, 1=léger, 2=modéré et 3=sévère)

La rechute était définie par un ILSS 4.

Résultats de la phase de traitement d'entretien (phase II) :

	Propionate de fluticasone crème N=70	Placebo crème N=84	Propionate de fluticasone pommade N=68	Placebo pommade N=73
Délai moyen de survenue de la 1 ^{ère} rechute (semaines)	>16	6,1	>16	6,1
% de sujet avec rechute	19% p<0,001 vs placebo crème	64%	40% NS vs Placebo pommade	56%

Le délai moyen de rechute a été très supérieur dans les 2 groupes propionate de fluticasone (>16 semaines) à celui observé dans le groupe placebo (6,1 semaines).

Etude N°2:

Méthodologie : étude randomisée, versus placebo, multicentrique, se déroulant en 3 phases :

Phase I : ouverte, traitement de la phase aiguë de la maladie et stabilisation pendant 1 à 4 semaines jusqu'à la guérison avec propionate de fluticasone crème (N=372, dont 247 enfants et 125 adultes).

Phase II : phase d'entretien, en double-aveugle, versus placebo, avec un traitement intermittent selon 2 modalités successives :
- 1 application/j 4 jours/semaine pendant 4 semaines puis
- 1 application/j, 2 jours/semaine pendant 16 semaines (N=348 dont 231 enfants et 117 adultes).

Phase III : prolongation en ouvert de la phase II, jusqu'à un an, dans le but de confirmer la tolérance à long terme du propionate de fluticasone en traitement intermittent en prévention des rechutes (N=256 dont 175 enfants et 81 adultes ; 73 patients avaient été traités par placebo durant la phase II).

Patients inclus :

Phase I : patients âgés de 3 mois à 65 ans, avec dermatite atopique modérée à sévère touchant le visage, le cou, le tronc, ou les membres supérieurs ou inférieurs (selon les critères de Hanifin et Rajka et le grade de sévérité de Langeland) caractérisé par un Sum Score² >4.

2. ²Sum Score : score composite prenant en compte l'étendu des lésions, leur fréquence et leur intensité.

Phase II : les patients devaient avoir un score global du blanchiment des lésions 2 et un score individuel de 0 à 1 pour les signes cliniques : érythème, papule/induration œdème et prurit.

Traitements :

Phase I : traitement curatif (2 applications/jour pendant 1 à 4 semaines)

Propionate de fluticasone 0,05% crème (n=372)

Phase II : traitement préventif (1 application/jour, 4 jours/semaine pendant 4 semaines puis 2 applications/semaine, 2 jours consécutifs pendant 16 semaines)

Propionate de fluticasone 0,05% crème (n=229)

Placebo (n=119)

Phase III : poursuite du traitement préventif

Propionate de fluticasone 0,05% crème (n=256)

Un traitement émollient était associé.

Critère de jugement

- principal : pourcentage de patients avec rechute
- secondaire : délai de survenue de la 1^{ère} rechute

La rechute était définie par un score global d'évaluation du blanchiment des lésions par l'investigateur 3, et un score individuel de 2 à 3 pour 2 symptômes parmi les 3 suivants : érythème, papule/induration/œdème et prurit.

Résultats de la phase de traitement d'entretien (phase II) :

Critères de jugement	Enfants		Adultes		Total	
	PF crème N=154	Placebo N=77	PF crème N=75	Placebo N=42	PF crème N=229	Placebo N=119
%patients avec rechute :						
Brut N (%)	42 (27)	51 (66)	16 (21)	28 (67)	58 (25)	79 (66)
Ajusté N (%)	42 (30)	51 (77)	16 (26)	28 (72)	58 (29)	79 (75)
p vs placebo	p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Délai de survenue de la 1 ^{ère} rechute : médiane (semaine)	>20	5,1	>20	4,1	>20	4,7
p vs placebo	p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Le pourcentage de patients avec rechute a été significativement plus faible dans le groupe traité par propionate de fluticasone crème à 0,05% que sous placebo. Cette différence, de l'ordre de 45%, a été observée aussi bien chez les enfants que chez les adultes.

Le délai médian de survenue de la 1^{ère} rechute a été plus long sous propionate de fluticasone (>20 semaines) que sous placebo (4,7 semaines).

Etude N°3 :

Méthodologie : étude randomisée, versus placebo, multicentrique se déroulant en 2 phases :

- Phase I : traitement de la phase aiguë et stabilisation avec 2 applications de propionate de fluticasone 0,005% pommade/jour pendant 4 semaines (N=90).
- Phase II : phase d'entretien pendant 16 semaines avec 2 applications/semaine pendant 2 jours consécutifs de propionate de fluticasone pommade ou de placebo (N=75).

Patients inclus :

- Phase I : enfants âgés de 3 à 10 ans ayant une dermatite atopique modérée à sévère (selon les critères de Hanifin et Rajka modifié par Williams et al.) caractérisée par une lésion avec un TIS-Score³ 6 et 6 mesuré au cou, aux mains ou dans les zones de plis des coudes ou des genoux.
- Phase II : patients ayant participé aux 4 semaines de la phase I et ayant un TIS-Score 1.

Traitements :

Phase I : traitement curatif (2 applications/jour)

Propionate de fluticasone 0,005% pommade

Phase II : traitement préventif (2 applications/semaine pendant 2 jours consécutifs)

Propionate de fluticasone 0,005% pommade (N=39)

Placebo (N=36)

Un traitement émollient était associé.

Critère de jugement :

- principal : score SCORAD⁴ obtenu en fin d'étude (20 semaines) ou lors d'une rechute.
- secondaires : pourcentage de patients avec rechute et délai de survenue de la 1^{ère} rechute.

La rechute était définie par un TIS-Score 3 mesuré sur la même lésion qu'au début de l'étude ou sur une nouvelle lésion apparue au cours de la phase II.

3. ³ TIS-Score : valeur de l'Index Lesion-Three Item Severity (de 0 à 9). Lorsqu'une lésion présente des signes cliniques tels que érythème, œdème/papules et excoriation, des valeurs de sévérité lui sont attribuées (0=absence, 1=léger, 2=modéré et 3=sévère). Ces valeurs sont ensuite additionnées pour obtenir le TIS-Score.

4. ⁴ SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) : la valeur du SCORAD est basé sur des critères objectifs (sévérité des symptômes, étendue) et subjectifs (importance du prurit et de l'insomnie). Sa valeur est comprise entre 0 et 103.

Résultats de la phase de traitement d'entretien (phase II) :

	Propionate de fluticasone pommade N=39	Placebo N=36
SCORAD N(%) :		
Absence de DA	8 (21)	4 (11)
DA légère	17 (45)	7 (19)
DA Modérée	13 (34)	25 (69)
DA sévère	0	0
% de patients avec rechute	44	81
Délai de survenue de la 1 ^{ère} rechute : médiane (semaines)	>16 p=0,043	2,6

DA : dermatite atopique

Le risque d'avoir une dermatite atopique plus sévère a été 3 fois plus important dans le groupe placebo que dans le groupe traité par propionate de fluticasone (odds ratio=2,83, IC95% = [1,03 ; 7,74], p=0,043).

Le risque d'avoir une rechute a été 2 fois plus important sous placebo que sous propionate de fluticasone (hazard ratio=2,18, IC95% = [1,15 ; 4,13], p=0,017).

Le délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation a été de plus de 16 semaines sous propionate de fluticasone contre 2,6 semaines sous placebo.

3.2. Effets indésirables

Tolérance au cours des études après 4 semaines de traitement curatif et 16 semaines de traitement préventif : les effets indésirables ont été peu fréquents (1% d'atrophie cutanée). Le retentissement sur l'axe hypophyso-surrénalien évalué sur 75 enfants est apparu négligeable.

Tolérance à long terme : les données sur la tolérance à long terme sont issues de l'étude N°2 qui comportait une phase de suivi jusqu'à 1 an.

Sur les 372 patients inclus, 256 ont terminé l'étude. 170 patients ont reçu uniquement du propionate de fluticasone crème pendant une durée moyenne de 300 jours de traitement (médiane : 337 jours).

Tolérance générale :

Les effets indésirables les plus fréquents ont concerné la sphère ORL, la peau et les voies respiratoires. Ils ont été considérés comme liés au propionate de fluticasone dans 2,3% des cas (1,8% chez les enfants et 3,2% chez les adultes). Aucun effet indésirable grave n'a été imputé au produit.

Tolérance cutanée :

Des signes visibles d'atrophie cutanée (télangiectasie, stries) ont été observés chez 2% des patients traités par propionate de fluticasone pendant la phase II au cours des 24 premières semaines de traitement (phase I et II). Après 1 an supplémentaire de traitement, ce pourcentage n'a pas augmenté. Il a été de 3% au terme des

phases I et II et de 5% après 1 an de traitement supplémentaire chez les patients ayant reçu le placebo pendant la phase II.

L'apparition d'une pigmentation anormale a concerné environ 5% des patients et n'a pas augmenté en fonction de la durée du traitement dans le groupe propionate de fluticasone. Dans le groupe placebo, 9% des patients ont eu une pigmentation cutanée anormale après 24 semaines et 10% après 1 an supplémentaire de traitement intermittent par propionate de fluticasone.

Tolérance systémique :

A l'issue de la phase de prolongation d'1 an, un dosage du cortisol plasmatique, avant et 30 min après stimulation par une injection intraveineuse de cosyntropine, a été effectué chez 44 patients dont 20 enfants.

Il n'a pas été observé de différence entre les groupes propionate de fluticasone et placebo pour les valeurs de cortisol plasmatique obtenues en pré- et post-stimulation.

Des freinations individuelles de l'axe hypothalamo-hypophysaire ont été observées avec le propionate de fluticasone.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance du propionate de fluticasone (crème à 0,05% et pommade à 0,005%) en traitement intermittent dans le but de prévenir les récurrences de la dermatite atopique ont été étudiées dans 3 études versus placebo.

Le propionate de fluticasone en crème à 0,05% et en pommade à 0,005% administré en traitement préventif après un traitement curatif des lésions et associé à un émollient a été efficace pour prévenir les récurrences de la dermatite atopique modérée à sévère, par rapport à l'émollient seul : le délai de survenue de la 1^{ère} rechute a été allongé d'au moins 10 à 15 semaines. Le traitement intermittent au long cours (jusqu'à 1 an de recul) a été bien toléré, en particulier en ce qui concerne la tolérance cutanée. Les effets indésirables systémiques ont été observés et sont rares.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Dans l'extension d'indication à la prévention des récurrences de la dermatite atopique :

La dermatite atopique n'est généralement pas une pathologie grave mais elle peut avoir un retentissement important sur la qualité de vie. C'est une maladie qui débute dans la petite enfance et, qui dans la grande majorité des cas, évolue vers la guérison après l'âge 7 à 8 ans.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif pour les récurrences de la dermatite atopique.

Dans l'état actuel des connaissances et avec un recul de un an, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Chez les patients atteints de dermatite atopique sévère avec poussées fréquentes (au moins 5 poussées par an), ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives dans le cadre d'un traitement curatif. Ces spécialités sont les seules ayant une indication dans la prévention des récurrences de la dermatite atopique.

Impact de santé publique attendu :

La dermatite atopique est une affection fréquente en règle bénigne. Les formes récurrentes peuvent être considérées comme revêtant un certain caractère de gravité fonctionnelle. D'un point de vue de santé publique, le fardeau de la maladie est faible.

Le bénéfice escompté d'une stratégie de prévention n'est pas connu.

La possibilité d'épargne en dermocorticoïdes, générée par le traitement préventif intermittent par rapport à un traitement curatif, n'est pas assurée et dépend des modalités d'utilisation de FLIXOVATE. La transposabilité des résultats expérimentaux à la pratique clinique n'est donc pas acquise.

Par conséquent, il n'y a pas d'impact de santé publique attendu pour la spécialité FLIXOVATE utilisée en traitement préventif des récurrences de la dermatite atopique.

Le service médical rendu par FLIXOVATE 0,05% crème et FLIXOVATE 0,005% pommade est :

- important chez les patients atteints de dermatite atopique sévère avec poussées fréquentes (au moins 5 poussées par an)
- modéré chez les patients atteints de dermatite atopique sévère avec moins de 5 poussées par an et chez ceux ayant une dermatite atopique non sévère.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) chez les patients atteints de dermatite atopique non sévère et chez ceux ayant une dermatite atopique sévère avec moins de 5 poussées par an.

Ces spécialités apportent une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité, par rapport à un émollient seul, dans le traitement préventif des récurrences de la dermatite atopique dans les formes sévères avec poussées fréquentes (au moins 5 poussées par an).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La dermatite atopique est une affection chronique multifactorielle. Son traitement nécessite donc une prise en charge globale du patient.

Traitement de la phase aiguë :

Chez l'adulte et l'enfant, la corticothérapie locale est le traitement standard de la phase aiguë de la dermatite atopique. La puissance des dermocorticoïdes doit être adaptée à la gravité de la maladie et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Le tacrolimus, immunomodulateur en traitement local, est un traitement de deuxième intention de la dermatite atopique sévère de l'adulte et de l'enfant (2 ans et plus) en cas de résistance ou d'intolérance aux traitements conventionnels.

La corticothérapie générale en cures courtes et la ciclosporine sont réservées aux formes sévères résistantes aux traitements conventionnels.

Le traitement peut également faire appel à la photothérapie.

La peau doit être soigneusement nettoyée pour éliminer les croûtes et éviter les surinfections. En cas de surinfection bactérienne, virale ou fongique, un traitement approprié sera institué.

Les antihistaminiques sédatifs oraux sont utilisés en traitement symptomatique d'appoint pour diminuer les démangeaisons lorsqu'elles perturbent le sommeil.

Traitement en dehors de la phase aiguë :

Il vise tout d'abord à réduire les facteurs favorisant les rechutes en contrôlant l'environnement respiratoire, infectieux, alimentaire et psychologique du patient et en luttant contre la sécheresse cutanée par des traitements émollients quotidiens.

Selon des recommandations internationales (« The international Consensus Conference on Atopic Dermatitis II, 2003) et américaines (« American Academy of Dermatology Guidelines of Care for Atopic Dermatitis », 2003), la prévention des rechutes peut faire appel également aux dermocorticoïdes locaux en traitement intermittent.

Actuellement, seule la fluticasone a une indication dans la prévention des rechutes de la dermatite atopique.

4.4. Population cible

La population cible de FLIXOVATE dans le traitement préventif des récurrences de dermatite atopique est définie comme la population des patients atteints de dermatite atopique.

Selon les données épidémiologiques françaises, la prévalence de la dermatite atopique est de l'ordre de 5% chez les enfants de 0 à 15 ans et de 1% chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans. Sur cette base, dans la population française, on peut estimer que 556 713 enfants de 1 à 15 ans et 477 303 adultes et adolescents de plus de 15 ans sont atteints de dermatite atopique soit environ un million de personnes (INED 2003).

La population dans laquelle FLIXOVATE, dans le traitement préventif des récurrences de dermatite atopique présente un SMR important et une ASMR IV en termes d'efficacité est celle des patients atteints de dermatite atopique sévère et présentant plus de 5 poussées par an.

On ne dispose pas de données épidémiologiques sur la dermatite atopique en fonction de la sévérité des poussées et de leur fréquence. La population cible peut donc être estimée en utilisant 2 approches différentes, soit en fonction de la sévérité, soit en fonction de la fréquence des poussées.

1^{ère} approche : en fonction de la sévérité

Parmi les patients atteints de dermatite atopique, selon les données épidémiologiques disponibles, la dermatite atopique serait sévère chez 5% des enfants et chez 15 à 25% des adultes, ce qui correspondrait à 28 000 enfants (1 à 15 ans) et à 72 000 à 120 000 adultes et adolescents de plus de 15 ans. La population des patients atteints de dermatite atopique sévère serait de l'ordre de **100 000 à 150 000 personnes**.

2^{ème} approche : en fonction de la fréquence des poussées

Parmi les patients atteints de dermatite atopique, environ 25% auraient plus de 5 poussées par an (étude INSTANT, données non publiées). La population des patients atteints de dermatite atopique caractérisée par plus de 5 poussées par an pourrait donc être estimée à environ **260 000 personnes**.

Cette population est supérieure à la population des patients ayant une dermatite sévère. On peut supposer qu'elle comprend également des patients avec une dermatite atopique modérée.

En conséquence, la population cible de FLIXOVATE dans laquelle le SMR est important dans l'extension d'indication à la fois sur le critère de sévérité et de fréquence des poussées ne peut être qu'**inférieure ou égale à la fourchette de 100 000 à 150 000 personnes**.

Remarque : La population cible correspondant à l'extension d'indication est déjà comprise dans la population cible de FLIXOVATE correspondant aux autres indications.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

La commission de la Transparence souhaite demander au Laboratoire de mettre en place un suivi sur le long terme (pendant 2 ans) des patients (enfants) traités par FLIXOVATE en situation réelle de prescription. Cette étude aura pour objectifs de

préciser les conditions d'utilisation de FLIXOVATE et de s'assurer de sa bonne tolérance à long terme.

Pour cette étude, il conviendrait notamment de décrire :

- la population traitée par FLIXOVATE (données sociaux-démographiques, histoire de la maladie, caractéristiques des lésions, état cutané lors de la mise sous FLIXOVATE, traitements antérieurs...)
- les modalités d'utilisation (posologie, traitement associés, observance),
- le devenir clinique des patients,
- la tolérance du produit,
- la fréquence et les causes des arrêts de traitement.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription et de délivrance.

Taux de remboursement : 35 %.