

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
6 octobre 2015

CONCLUSIONS

ATOPICLAIR, crème

Demandeur : SINCLAIR PHARMA FRANCE (France)

Fabricant : SINCLAIR PHARMA S.R.L (Italie)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indication retenue :	Traitement de la dermatite atopique légère à modérée chez l’adulte et l’enfant de 6 mois et plus.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : – l’intérêt thérapeutique de la crème ATOPICLAIR dans traitement de la dermatite atopique légère à modérée – l’intérêt de santé publique, compte tenu de la fréquence et l’impact sur la qualité de vie de la dermatite atopique.
Comparateur retenu :	DEXERYL crème
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

Données analysées :	Une étude non comparative multicentrique totalisant 89 patients dont l'objectif était d'évaluer l'effet antiprurigineux de ATOPICLAIR chez des patients adultes ayant une dermatite atopique légère à modérée traitée pendant 6 semaines par ATOPICLAIR.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Sans Objet
Modalités de prescription et d'utilisation :	Application à renouveler 3 fois par jour lors des poussées inflammatoires
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations
Population cible :	La population cible ne peut être estimée

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELE ET REFERENCE

ATOPICLAIR, crème (tube de 100ml).

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, tube de 100 ml.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante : « Traitement de la dermatite atopique légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de 6 mois et plus ».

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est la crème DEXERYL.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

ATOPICLAIR a été évalué pour la première fois par la Commission en 2009. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 06/09/2010 (Journal officiel du 10/09/2010) : Crème, dermatite atopique, adulte enfant six mois et plus, SINCLAIR, ATOPICLAIR 100 ml (code LPP 1120686).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIa, notification par *Istituto Superiore di Sanità* (n°0373), Italie.

03.2. DESCRIPTION

ATOPICLAIR est une crème émolliente contenant :

- des composants considérés comme actifs : hyaluronate de sodium (0,10%), Butyrospermum parkii (ou noix de karité) (6%), l'acide glycyrrhétinique (2%), l'allantoïne (0,35%) et le Vitis vinifera (0,10%)
- et des excipients.

¹ Arrêté du 06/09/2010 relatif à l'inscription de ATOPICLAIR de la société Sinclair Pharma France au chapitre 1 du titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 10/09/2010. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 22/06/2015]

03.3. FONCTION ASSUREE

ATOPICLAIR agirait au niveau de la barrière cutanée en restaurant le film hydrolipidique.

03.4. ACTE ASSOCIE

Sans objet

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 26/05/2009², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport à DEXERYL, crème, sur la base des éléments suivants :

- **Abramovits et al. 2006**³ : une étude sur 218 patients adultes, suivis 50 jours, ayant pour critère principal l'évolution à 22 jours du score EASI (index d'étendue et de gravité de l'atteinte);
- **Boguniewicz et al. 2008**⁴ : une étude 142 nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 12 ans, suivis pendant 43 jours, ayant pour critère principal l'évolution à 22 jours d'un score composite apprécié par l'investigateur;
- **Belloni et al. 2005**⁵ : une étude sur 30 patients adultes suivis pendant 21 jours.

L'indication retenue par la commission était le traitement de la dermatite atopique légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de 6 mois et plus.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Veraldi et al. 2009⁶

Une étude non comparative multicentrique évaluant l'effet antiprurigineux de ATOPICLAIR chez des patients adultes ayant une dermatite atopique légère à modérée a été publiée.

La crème ATOPICLAIR a été appliquée 3 fois par jour pendant 6 semaines chez des patients adultes ayant une dermatite atopique légère à modérée. Les patients ne recevaient pas d'autres traitements topiques ou de photothérapie ou de traitements systémiques. Le prurit a

² Avis de la Commission du 26/05/2009 relatif à ATOPICLAIR, crème. HAS ; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/cepp-1948_atopiclair.pdf.

³ Abramovits W, Boguniewicz M; Adult Atopiclair Study Group. A multicenter, randomized, vehicle-controlled clinical study to examine the efficacy and safety of MAS063DP (Atopiclair) in the management of mild to moderate atopic dermatitis in adults. J Drugs Dermatol. 2006 Mar;5(3):236-44.

⁴ Boguniewicz M, Zeichner JA, Eichenfield LF, Hebert AA, Jarratt M, Lucky AW et al. MAS063DP is effective monotherapy for mild to moderate atopic dermatitis in infants and children: a multicenter, randomized, vehicle-controlled study. J Pediatr. 2008 Jun;152(6):854-9.

⁵ Belloni G, Pinelli S, Veraldi S. A randomised, double-blind, vehicle-controlled study to evaluate the efficacy and safety of MAS063D (Atopiclair) in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis. Eur J Dermatol. 2005 Jan-Feb;15(1):31-6.

⁶ Veraldi S, De Micheli P, Schianchi R, Lunardon L. Treatment of pruritus in mild-to-moderate atopic dermatitis with a topical non-steroidal agent. J Drugs Dermatol. 2009 Jun;8(6):537-9.

été évalué après 3 et 6 semaines de traitement grâce à une échelle visuelle analogique (EVA) graduée de 0 à 100 mm.

89 patients (38 hommes et 51 femmes) ayant une dermatite atopique légère à modérée ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients était de 19,9 ans (écart :18 à 42 ans). 26 patients (29,2%) sont sortis de l'étude pour les raisons suivantes:

- faible efficacité du produit évalué : 12 patients (13,5%)
- déviations majeures au protocole : 8 patients (9%)
- effets indésirables : 6 patients (6,7%)

L'évolution du prurit au cours du traitement est rapportée dans le tableau ci-dessous.

	J0 n= 63	3 semaines n=63	6 semaines n=63
Score moyen de prurit selon échelle EVA, mm (écart)	48,5 (34-64)	34,1 (12-76)	24,6 (12-58)

Des brûlures au site d'application de ATOPICLAIR ont été rapportées pour 13 patients (14,6%). Parmi ces 13 patients, 6 (6,7%) ont arrêté le traitement. Le test épicutané avec ATOPICLAIR était négatif pour ces patients.

Commentaires

Le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude n'est pas renseigné. Les auteurs ne précisent pas si les patients ont été inclus de manière consécutive. Le taux de sortie d'étude est de 29%.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

D'après le demandeur, 54 événements indésirables ont été notifiés entre janvier 2010 et février 2015 (Cf tableau ci-dessous).

Événement indésirable	Nombre de patients concernés
Réaction allergique	2
Brûlure	7
Aggravation de l'état	16
Démangeaisons	8
Absence d'effet	2
Légère réaction allergique	1
Vésicule	2
Rougeur	4
Œdème/Gonflement	10
Sécheresse	2
Total	54

Au total, par rapport à la précédente évaluation, une nouvelle étude relative à ATOPICLAIR a été analysée. Cette étude rapporte une évolution du score moyen de prurit de 48,5 mm (34-64) à J0 à 24,6 mm (12-58) après 6 semaines de traitement.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 cours⁷. 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^{7, 8}. Le tacrolimus (PROTOPIC) est indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans, dans le traitement des poussées de dermatite atopique sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes⁹.

La xérose cutanée est la traduction clinique de l'anomalie de la fonction barrière de l'épiderme¹⁰. Les émollients 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^{7,8,10,11}. Les mesures d'hygiène sont utiles pour prévenir les surinfections (bain tiède, pains ou gels sans savon)¹⁰.

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 allergiques¹⁰.

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)¹⁰.

Les surinfections bactériennes, virales ou fongiques des lésions de dermatite atopique doivent être traitées.

Au vu des données, la Commission estime que ATOPICLAIR a un intérêt dans la prise en charge de la dermatite atopique légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de 6 mois et plus.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt de ATOPICLAIR dans le traitement de la dermatite atopique légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de 6 mois et plus.

⁷ 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

⁸ 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

⁹ Avis de la Commission de la transparence du 20/11/2013 relatif à PROTOPIC 0,03 POUR CENT, pommade et PROTOPIC 0,1 POUR CENT, pommade. HAS; 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12607_PROTOPIC_PIC_RI_Avis3_CT12607.pdf.

¹⁰ 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

¹¹ Williams HC. Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2005;352:2314-24.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La dermatite atopique est une dermatose prurigineuse chronique, fréquente et récidivante. Elle a des répercussions psycho-sociales et peut entraîner des surinfections cutanées.

La dermatite atopique entraîne une altération de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'étude ISAAC phase 1 (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) faite en 1999 rapporte une prévalence de la dermatite atopique en France de 8,8% chez les enfants de 6-7 ans et de 10% chez les enfants de 13-14 ans^{12,13}.

La prévalence de la dermatite atopique a été estimée à 1% chez l'adulte^{14,15}.

04.2.3. IMPACT

ATOPICLAIR répond à un besoin déjà couvert par la crème DEXERYL.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Atopiclair a un intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence et de l'impact de la dermatite atopique légère à modérée.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : traitement de la dermatite atopique légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de 6 mois et plus.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Application à renouveler 3 fois par jour lors des poussées inflammatoires

¹² Conférence de consensus "Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant" ; Société Française de Dermatologie, 2004.

¹³ The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet. 1998 Apr 25;351(9111):1225-32.

¹⁴ Commission de la Transparence. Avis ELIDEL du 23 juillet 2003, www.has-sante.fr

¹⁵ Commission de la Transparence. Avis DEXERYL du 27 octobre 2004, www.has-sante.fr

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le comparateur retenu est DEXERYL, crème au regard des caractéristiques et de l'indication superposable à celle de ATOPICLAIR.

06.2. NIVEAU D'ASR

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison de ATOPICLAIR avec DEXERYL.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport à DEXERYL crème

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Compte tenu de l'insuffisance des données épidémiologiques disponibles, la population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la prévalence de la dermatite atopique a été estimée à 1% chez l'adulte et entre 8 et 10% chez l'enfant.

La population cible ne peut être estimée.