

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 décembre 2015

*propionate de fluticasone***FLIXOVATE 0,05 %, crème**

Tube de 30 g (CIP : 34009 336 839 6 2)

FLIXOVATE 0,005 %, pommade

Tube de 30 g (CIP : 34009 336 841 05)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	D07AC17 (dermocorticoïde d'activité forte)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription
Listes concernées	Sécurité sociale Collectivités
Indication concernée	« Nourrisson, à partir de 3 mois : dermatite atopique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	06/12/1993 (procédure nationale) Modifications de l'AMM : <ul style="list-style-type: none">- 24/05/2000 : extension d'indication à l'enfant à partir de 1 an et modification du schéma posologique- 25/06/2001 : extension d'indication à la prévention des récurrences de dermatite atopique chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an.- 03/07/2003 : 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 phalangette- 13/07/2010 : extension d'indication à la dermatite atopique chez le nourrisson à partir de 3 mois
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	D Dermatologie D07 Corticoïdes D07A Corticoïdes non associés D07A C Corticoïdes d'activité forte D07AC17 Fluticasone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités FLIXOVATE suite au dépôt des résultats de l'étude post-inscription demandée par la commission de la Transparence dans l'indication de la dermatite atopique chez le nourrisson à partir de 3 mois.

Dans son avis du 25/05/2011 concernant l'inscription des spécialités FLIXOVATE dans cette indication, la Commission a souhaité « être destinataire, dans un délai de 2 ans, des informations suivantes :

- évolution des parts de prescription de FLIXOVATE par rapport aux dermocorticoïdes faibles et aux autres corticoïdes forts dans la population des enfants âgés de 3 mois à 12 mois entre 2010 et 2012
- conditions d'utilisation de FLIXOVATE (seconde intention, durée des cures, traitements associés) dans cette même population. »

En réponse à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription « Etude de la place de FLIXOVATE dans l'arsenal thérapeutique et de ses conditions d'utilisation chez les nourrissons de 3 à 12 mois, entre 2010 et 2013 en médecine générale et pédiatrie libérale en France ».

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

« Nourrisson, à partir de 3 mois :

- dermatite atopique.

Adulte, enfant à partir de l'âge de 12 mois :

1. Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement :
 - eczéma de contact,
 - dermatite atopique (traitement curatif et prévention des récurrences),
 - lichénification.
2. 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 fongoïde.
3. Indications de circonstance pour une durée brève :
 - piqûre d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.

La forme crème est plus particulièrement destinée aux lésions aiguës, suintantes. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	25/05/2011
Indication	Nourrisson à partir de 3 mois : dermatite atopique.
SMR	<p>La Commission de la transparence a pris connaissance des données cliniques fournies en rapport avec l'indication de FLIXOVATE chez le nourrisson à partir de 3 mois. Elle prend acte de ces nouvelles données qui ne sont pas de nature à modifier le service médical rendu par FLIXOVATE qui reste important chez le nourrisson de 3 à 12 mois atteint de dermatite atopique sévère résistante aux émoullients et aux dermocorticoïdes d'activité modérée uniquement dans les conditions d'utilisation décrites ci-après.</p> <p>La Commission rappelle la stratégie thérapeutique du traitement de la dermatite atopique chez l'enfant¹, en particulier le nourrisson, et la place de FLIXOVATE dans cette stratégie de traitement :</p>

¹ Conférence de consensus : Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Société Française de dermatologie. Ann Dermatol Venerol 2005 ;132 :1S19-33

La dermatite atopique touche préférentiellement le nourrisson et disparaît dans environ 80 % des cas avant l'adolescence. Elle peut avoir un fort retentissement sur la qualité de vie de l'enfant et de son entourage. Les autres complications sont la surinfection et la lichénification.

L'efficacité des émoullients sur la sécheresse cutanée et la prévention des rechutes a été démontrée et il est recommandé de les appliquer immédiatement après le bain sur une peau légèrement humide, de préférence 2 fois par jour.

En cas d'échec des émoullients et comme chez l'adulte, les dermocorticoïdes seront utilisés.

Les dermocorticoïdes d'activité très forte ne doivent pas être utilisés chez l'enfant. Les dermocorticoïdes d'activité forte peuvent être utilisés de façon exceptionnelle en cure courte dans les formes très inflammatoires ou très lichénifiées des extrémités. Les dermocorticoïdes d'activité modérée sont utilisés sur le visage, les plis et les zones génitales et chez le nourrisson. Toutefois, il est préférable d'éviter l'utilisation des dermocorticoïdes forts et modérés chez le nourrisson en raison du risque d'occlusion au niveau des plis et des couches entraînant un passage systémique accru. Les crèmes sont préférées sur les lésions suintantes et les plis, les pommades sur les lésions sèches et lichénifiées, les lotions sur le cuir chevelu. La posologie est de 1 application par jour jusqu'à guérison des lésions. Aucune donnée ne permet de définir la dose de dermocorticoïdes à ne pas dépasser selon le poids. Les dermocorticoïdes sont utilisés pour le traitement de la phase aiguë et en traitement d'entretien en prévention des rechutes (à partir de 1 an) bien que cette utilisation soit mal évaluée.

La photothérapie est déconseillée chez l'enfant.

Le tacrolimus topique à 0,03% n'est autorisé dans la dermatite atopique que si elle réunit les éléments suivants : âge > 2 ans, forme sévère résistante aux traitements conventionnels.

La ciclosporine n'est autorisée que chez l'adulte avec formes sévères en échec aux autres thérapeutiques.

Un traitement antibiotique local ou général peut être instauré en cas de surinfection bactérienne avérée (*Staphylococcus aureus*).

Par conséquent, le propionate de fluticasone, comme les autres dermocorticoïdes d'activité forte, est un traitement de seconde intention de la dermatite atopique chez le nourrisson de 3 à 12 mois à utiliser de façon exceptionnelle dans les cas de dermatite atopique sévère résistante aux émoullients et aux dermocorticoïdes d'activité modérée. Il doit être utilisé en cure courte, sur de petites surfaces en évitant les plis et les zones génitales et ne doit pas être utilisé sur le visage.

ASMR

FLIXOVATE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la dermatite atopique chez le nourrisson de 3 à 12 mois.

Etudes demandées

La Commission souhaite être destinataire, dans un délai de 2 ans, des informations suivantes :

- évolution des parts de prescription de FLIXOVATE par rapport aux dermocorticoïdes faibles et aux autres corticoïdes forts dans la population des enfants âgés de 3 mois à 12 mois entre 2010 et 2012
- conditions d'utilisation de FLIXOVATE (seconde intention, durée des cures, traitements associés) dans cette même population.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il s'agit des dermocorticoïdes d'activité forte, sous forme de crème ou pommade, indiqués dans le traitement de la dermatite atopique (voir tableau 1).

L'indication thérapeutique de ces spécialités ne mentionne pas de limite d'âge pour leur emploi mais il est précisé dans le RCP (précautions d'emploi et mises en gardes spéciales) qu'il est préférable d'éviter les corticoïdes forts chez le nourrisson : « Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes forts. Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches. » « En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance : ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë. »

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

Tableau 1 : médicaments comparateurs

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Crèmes					
DIPROSONE 0,05 % Bétaméthasone dipropionate <i>MSD France</i>	<p>1. <u>Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - eczéma de contact - dermatite atopique - lichénification <p>2. <u>Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituel</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - dermite séborrhéique à l'exception du visage - traitement symptomatique du prurit du mycosis fongoïde <p>3. <u>Indication de circonstance pour une durée brève</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - piqûres d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique. 	07/09/2011 (Renouvellement de l'inscription)	Important	-	Oui
BETNEVAL 0,1 % Bétaméthasone valérate <i>GlaxoSmithKline</i>		07/05/2014 (Renouvellement de l'inscription)	Important	-	Oui
NERISONE 0,1 % Diflucortolone <i>Bayer Santé Familiale</i>		18/09/2013 (Renouvellement de l'inscription)	Important	-	Oui
EPITOPIC 0,05 % Difluprednate <i>Gerda</i>		10/12/2008 (Renouvellement de l'inscription)	Important	-	Oui
LOCOID 0,1 % Hydrocortisone 17- butyrate <i>Astellas Pharma S.A.S.</i>		22/06/2011 (Renouvellement de l'inscription)	Important	-	Oui
EFFICORT 0,127 % hydrophile et lipophile Hydrocortisone acéponate <i>Galderma</i>		22/06/2011 (Renouvellement de l'inscription)	Important	-	Oui

<p>SYNALAR 0,25 % Fluocinonide <i>Jolly-Jatel</i></p>	<p>1. <u>Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - eczéma de contact - dermatite atopique - lichénification <p>2. <u>Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituel</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - dermite séborrhéique à l'exception du visage - traitement symptomatique du prurit du mycosis fongicoïde <p>3. <u>Indication de circonstance pour une durée brève</u> : piqûres d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.</p>	<p>18/09/2013 (Renouvellement de l'inscription)</p>	<p>Important</p>	<p>-</p>	<p>Oui</p>
Pommades					
<p>DIPROSONE 0,05 % Bétaméthasone dipropionate <i>MSD France</i></p>	<p>4. <u>Indications privilégiées où la corticothérapie locale est tenue pour le meilleur traitement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - eczéma de contact - dermatite atopique - lichénification 	<p>07/09/2011 (Renouvellement de l'inscription)</p>	<p>Important</p>	<p>-</p>	<p>Oui</p>
<p>BETNEVAL 0,1 % Bétaméthasone valérate <i>GlaxoSmithKline</i></p>	<p>5. <u>Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituel</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - dermite séborrhéique à l'exception du visage - traitement symptomatique du prurit du mycosis fongicoïde 	<p>07/05/2014 (Renouvellement de l'inscription)</p>	<p>Important</p>	<p>-</p>	<p>Oui</p>
<p>NERISONE NERISONE GRAS Diflucortolone <i>Bayer Santé Familiale</i></p>	<p>5. <u>Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituel</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - dermite séborrhéique à l'exception du visage - traitement symptomatique du prurit du mycosis fongicoïde 	<p>18/09/2013 (Renouvellement de l'inscription)</p>	<p>Important</p>	<p>-</p>	<p>Oui</p>
<p>LOCOID 0,1 % Hydrocortisone butyrate <i>Astellas Pharma S.A.S.</i></p>	<p>6. <u>Indication de circonstance pour une durée brève</u> :</p>	<p>22/06/2011 (Renouvellement de l'inscription)</p>	<p>Important</p>	<p>-</p>	<p>Oui</p>

SYNALAR 0,25 % Fluocinonide <i>Jolly-Jatel</i>	- piqûres d'insectes et prurigo parasitaire après traitement étiologique.	18/09/2013 (Renouvellement de l'inscription)	Important	-	Oui
TOPSYNE 0,05 % TOPSYNE APG 0,05 % TOPSYNE 0,01 % Fluocinonide <i>Jolly-Jatel</i>		05/02/2014 (Renouvellement de l'inscription)	Important	-	Oui

07 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Suite à la demande de la Commission dans son avis du 25/05/2011, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription « Etude de la place de FLIXOVATE dans l'arsenal thérapeutique et de ses conditions d'utilisation chez les nourrissons de 3 à 12 mois, entre 2010 et 2013 en médecine générale et pédiatrie libérale en France ».

07.1 Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale, rétrospective réalisée à partir de la base de données Longitudinal Patient Database (LPD) de Cegedim Strategic Data.

➤ Objectifs

Cette étude avait pour objectif de déterminer, à partir des données de prescription, la place de FLIXOVATE dans l'arsenal thérapeutique et ses conditions d'utilisation chez les nourrissons de 3 à 12 mois, entre 2010 et 2013 en médecine générale et pédiatrie libérale en France.

➤ Critères de sélection

Pour l'analyse de l'évolution des parts de prescription :

Les nourrissons devaient être âgés entre 3 mois et 12 mois le jour de la prescription du dermocorticoïde et avoir eu au moins une prescription de dermocorticoïde entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2013.

Pour la description des conditions d'utilisation de FLIXOVATE et des profils de patients :

Les nourrissons inclus devaient être âgés de moins de 12 mois le jour de la prescription de FLIXOVATE et avoir eu au moins une prescription de FLIXOVATE entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2013.

➤ Déroulement de l'étude

Quatre sous-périodes d'inclusion et d'observation ont été définies afin de refléter les différentes étapes de la vie du produit dans son extension d'indication :

Période 1 : avant l'AMM, du 1^{er} janvier 2010 au 31 juillet 2010 (date d'obtention de l'AMM pour l'extension d'indication).

Période 2 : entre l'AMM et la date de remboursement, du 1^{er} août 2010 au 31 octobre 2011.

Période 3 : après la date de remboursement et jusqu'à un an après cette date, du 1^{er} novembre 2011 au 31 décembre 2012.

Période 4 : extension des inclusions à plus long terme, du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2013.

➤ Critères de jugement

Les données extraites de la base ont été les suivantes :

Données médecins : spécialité, âge, sexe, localisation géographique.

Données patients : âge, sexe, poids, taille, antécédents médicaux avant la date index (*i.e.* la date de première prescription de FLIXOVATE), traitements antérieurs à la date index, comorbidités.

Données concernant l'ensemble des prescriptions de dermocorticoïdes : nombre total de prescriptions de dermocorticoïdes, par classe d'activité, dénomination commune internationale et nom de spécialité.

Données concernant les prescriptions de FLIXOVATE : diagnostic correspondant à la prescription de FLIXOVATE, dates de prescriptions, forme galénique, posologie, durée de traitement,

traitements antérieurs, traitements concomitants, traitements prescrits à l'arrêt de FLIXOVATE, prescription initiale ou renouvellement de prescription.

➤ **Analyse statistique**

Une analyse descriptive a été réalisée sur l'ensemble des données extraites. La comparaison des paramètres qualitatifs a été réalisée à l'aide des tests du Chi-2 ou de Fisher, le cas échéant. La comparaison des paramètres quantitatifs a été réalisée à l'aide du test de Student ou d'une analyse de la variance (si plus de deux groupes devaient être comparés). Les tests de Wilcoxon ou de Krukall-Wallis ont été utilisés dans le cas de variables distribuées de façon non normale. Le test de tendance de Cochran-Armitage a été réalisé pour déterminer si la proportion de prescriptions de FLIXOVATE augmentait de façon significative au cours du temps et selon la période étudiée.

➤ **Biais potentiels**

Données manquantes

Les données analysées dans cette étude étaient collectées en pratique médicale courante. En cas de données manquantes, les patients et les médecins étant anonymisés, il n'était pas possible de revenir vers eux pour des informations complémentaires.

Pour l'analyse des traitements par FLIXOVATE en deuxième intention, la présence d'un émollissant ou d'un dermocorticoïde sur la prescription précédant la prescription de FLIXOVATE permettait de conclure à une prescription en deuxième intention. Par contre l'absence d'émollissant ne permettait pas de conclure à une prescription de FLIXOVATE en 1^{ère} intention. En effet les émollissants ne nécessitant pas une prescription médicale, ils n'étaient pas systématiquement renseignés dans les bases.

Données mal renseignées ou imprécises

Dans certains cas, le diagnostic indiqué pour la prescription de FLIXOVATE pouvait ne pas correspondre à l'indication réelle du traitement et correspondait plutôt au motif de consultation (exemple : vaccination). C'est la raison pour laquelle la sélection des patients a été réalisée à partir des traitements et non des diagnostics.

Dans certains cas, la durée de traitement était rapportée en « nombre de tubes prescrits » et non en « nombre de jours ». De plus, la posologie journalière pouvait être rapportée avec des unités différentes selon les médecins.

Nombre limité de patients sous FLIXOVATE

Il était attendu que le nombre de nourrissons âgés de 3 à 12 mois traités par FLIXOVATE dans les 2 années suivant l'extension d'indication soit limité en raison du faible nombre de prescriptions et du peu de temps écoulé entre la date de publication au JO et la date de fin d'étude. L'analyse de l'évolution des parts de prescription de FLIXOVATE a donc pu être biaisée par le fait que le médecin ait eu ou non l'information sur l'extension d'AMM. Par ailleurs, l'analyse des autres critères a pu être biaisée par les effectifs limités de patients dans le groupe FLIXOVATE

Biais de sélection des patients

Bien que tous les patients éligibles enregistrés dans la base LPD[®] aient été inclus dans l'étude, un biais dans la sélection a pu être introduit par le fait qu'au moment de l'extraction des données, tous les médecins n'aient pas été informés de l'extension d'AMM du FLIXOVATE.

Biais de sélection des médecins

L'étude a été réalisée sur un panel de MG et pédiatres libéraux. La représentativité du panel a été établie sur les trois critères usuels suivants considérés comme ayant un impact sur les pratiques de prescription, avec, comme référentiel, les données issues de la base nationale SNIIR-AM :

- localisation géographique (8 grandes régions ont été définies à partir des 22 régions INSEE) ;
- tranche d'âge (< 40 ans ; 40-49 ans ; ≥ 50 ans) ;
- sexe (homme/femme).

07.2 Résultats

➤ Caractéristiques des médecins participants

La population des médecins participants était composée de 1810 médecins, dont 1710 médecins généralistes (MG) et 100 pédiatres libéraux, ayant prescrit des dermocorticoïdes aux nourrissons âgés entre 3 et 12 mois entre janvier 2010 et décembre 2013.

Cette population n'était pas représentative de la population générale de médecins français en termes de sexe et de répartition géographique : les hommes et les médecins de la région parisienne ont plus prescrit de dermocorticoïdes, à la fois dans la population des médecins généralistes et dans celle des pédiatres libéraux.

Parmi les 1810 médecins ayant prescrit des dermocorticoïdes à des nourrissons âgés de 3 à 12 mois, 210 (11,6 %) ont prescrit du FLIXOVATE. Cette proportion était plus importante chez les pédiatres libéraux que chez les MG.

➤ Caractéristiques des patients

Le nombre de nourrissons inclus a été de 75 pour la période 1, 174 pour la période 2, 235 pour la période 3 et 305 pour la période 4.

Entre la période 1 et la période 4, l'âge moyen des patients ayant une prescription de FLIXOVATE a augmenté passant de 5,5 mois à 7,1 mois ($p < 0,001$), la proportion des enfants de 6 mois et plus traités par FLIXOVATE augmentant (42,5 % à 65,9 %) et celle des moins des 3 à 6 mois diminuant au cours du temps (38,4 % à 30,5 %) ($p < 0,001$).

A noter qu'une proportion importante (19,2 % en période 1 et 17,3 % en période 2) de nourrissons de moins de 3 mois a eu une prescription de FLIXOVATE. Toutefois, cette proportion a diminué au cours du temps pour atteindre la valeur de 3,6 % au cours de la période 4.

Avant la première prescription de FLIXOVATE, 79,7 % des nourrissons avaient eu un antécédent médical :

- Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé : 68,2 %
- Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens cliniques et de laboratoire : 41,6 %
- Maladies de l'appareil respiratoire : 33,6 %
- Maladie de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané : 23,7 %
- Maladies de l'appareil digestif : 15,4 %
- Certaines maladies infectieuses et parasitaires : 12,3 %

Le pourcentage de nourrissons de moins de 12 mois ayant eu au moins une prescription de traitement antérieurement ou concomitamment à celle de FLIXOVATE a été de 73,3 % et 79,0 % respectivement. Le pourcentage de nourrissons ayant eu une prescription de traitement dans les 2 mois suivant celle de FLIXOVATE a été de 69,6 %.

Il s'agissait principalement d'émollients et/protecteurs (18,1 % avant, 22,1 % concomitamment et 7,5 % dans les 2 mois suivant la prescription de FLIXOVATE).

Au moins une prescription de dermocorticoïde a été faite chez 6,8 %, 3,4 % et 4,2 % des nourrissons de moins de 12 mois et au moins une prescription d'antihistaminique chez 5,3 %, 8,5 % et 11,7 % respectivement avant, concomitamment et dans les 2 mois suivant la date index.

Le dermocorticoïde le plus prescrit était le désoside, dermocorticoïde d'activité modérée (dans 92,6 % des cas de prescription concomitante).

➤ Analyse des prescriptions de FLIXOVATE

La forme crème a été utilisée autant que la forme pommade en période 1 puis au cours du temps la forme crème est devenue prépondérante (63,3 % versus 36,7 % en période 4).

FLIXOVATE a été prescrit le plus fréquemment à la posologie 1 à 2 fois/jour (64,9 %) en période 1, la posologie de 1 fois/jour ayant été prescrite dans 28,4 % des cas et la posologie de 2 fois/jour dans 6,8 % des cas. Au cours du temps, les valeurs se sont progressivement inversées et la posologie de 1 fois/jour est devenue prépondérante en période 4 (79,3 % versus 5,9 % pour 1 à 2 fois/jour et 13,4 % pour 2 fois/jour).

La durée de traitement était exprimée en temps ou en nombre de tubes, Sur l'ensemble des périodes de l'étude, « 1 tube » était spécifié comme durée de traitement pour 71,8 % des prescriptions. La durée moyenne des prescriptions était ≤ 7 jours pour 15,9 % des prescriptions.

FLIXOVATE a été prescrit en première intention (aucune prescription d'émollient ou dermocorticoïde avant celle de FLIXOVATE) dans 81,3 % des cas en période 1, 70,7 % des cas en période 2, 74,5 % des cas en période 3 et 81,6 % des cas en période 4. Il convient de noter, cependant, que la grande majorité des émollissants n'étant pas remboursée, ils ne figurent pas nécessairement sur l'ordonnance.

Le nombre de prescriptions (renouvellements inclus) de FLIXOVATE par nourrisson a été en moyenne de $1,1 \pm 0,4$ en période 1, de $1,2 \pm 0,4$ en période 2, $1,1 \pm 0,3$ en période 3 et $1,1 \pm 0,4$ en période 4.

Les patients ont eu une seule prescription de FLIXOVATE dans 89,6 % des cas sur la durée totale de l'étude. Pour les patients ayant eu plusieurs prescription de FLIXOVATE, le délai médian entre deux prescriptions a été de 0,9 mois en période 1 (n = 5), 2 mois en période 2 (n = 24), 1,9 mois en période 3 (n = 32) et 2 mois en période 4 (n = 38).

Plus de 57 diagnostics dermatologiques différents ont été rapportés chez 452 nourrissons comme « raison pour laquelle FLIXOVATE a été prescrit ». Les diagnostics les plus fréquents étaient :

- eczéma (174 nourrissons, 38,5 %) ;
- éruption cutanée (64 nourrissons, 14,1 %) ;
- eczéma aigu (36 nourrissons, 8,0 %).
- eczéma atopique ou constitutionnel (27 nourrissons, 6,0 %).

Tous les autres diagnostics rapportés concernaient moins de 5% des nourrissons. Il est à noter que pour 337 nourrissons (42,7%), aucun diagnostic de type dermatologique n'a été rapporté. Pour ces nourrissons le champ « diagnostic » était soit non renseigné (3 nourrissons, 0,4 %), soit indiquait le principal motif de consultation, à savoir :

- vaccination (110 nourrissons, 32,6 %) ;
- consultation du nourrisson et examen systématique (108 nourrissons, 32,0 %)
- affections de la sphère ORL (56 nourrissons, 16,6 %)
- Troubles digestifs (régurgitations, constipation, diarrhée : 20 nourrissons, 5,9 %)
- et d'autres motifs (fièvre, allergie, bronchites, conjonctivite...) représentant chacun moins de 5 % des patients

Aucune différence significative entre les périodes n'a été observée.

➤ **Evolution des parts de prescription de FLIXOVATE pour l'ensemble des médecins (Tableau 1)**

Quelle que soit la population de médecins étudiée (médecins généralistes ou pédiatres libéraux), les dermocorticoïdes d'activité modérée étaient les plus fréquemment prescrits (représentant environ 60 % des prescriptions, quelle que soit la période étudiée), TRIDESONIT étant le principal médicament prescrit. La part de prescriptions de dermocorticoïdes d'activité modérée a augmenté significativement tout au long de l'étude (55,9 % à 63,0 %, soit une augmentation des parts de prescription de 7,1 % entre la 1^{ère} et la 4^{ème} période ; $p < 0,0001$).

A l'inverse, la proportion des prescriptions de dermocorticoïdes de faible activité a diminué significativement tout au long de l'étude (de 6,4 % à 1,5 % pour, respectivement, la 1ère et la 4ème période; $p < 0,0001$),

La proportion des prescriptions de dermocorticoïdes de forte activité est globalement restée stable au cours des 4 périodes, autour de 36 % des prescriptions totales.

La part de FLIXOVATE a représenté 5,7 % des prescriptions totales de dermocorticoïdes de l'étude. Cette part a significativement augmenté au cours des 4 périodes passant de 4,6 % à 6,7 % ($p < 0,0001$), restant toutefois relativement faible.

De même, la part de **FLIXOVATE** par rapport aux prescriptions de dermocorticoïdes de forte activité a significativement augmenté au cours des 4 périodes, passant de 12,3 % à 18,7 % ($p < 0,0001$).

Parmi les dermocorticoïdes de forte activité, les spécialités DIPROSONE (dipropionate de bétaméthasone) et LOCOID (butyrate d'hydrocortisone) étaient les plus fréquemment prescrites (chacune représentant autour de 30 % des prescriptions de dermocorticoïdes de forte activité). FLIXOVATE arrivait en 3^{ème} place des prescriptions de dermocorticoïdes de forte activité.

Tableau 1 : Evolution des parts de prescription de FLIXOVATE chez les nourrissons âgés de 3 à 12 mois entre janvier 2010 et décembre 2013

	Période 1	Période 2	Période 3	Période 4	Période totale	p
Population de médecins globale						
• Nombre total de prescriptions de :						
Dermocorticoïdes	995	2647	4799	5292	13733	
Dermocorticoïdes d'activité faible	64 (6,4%)	130 (4,9%)	90 (1,9%)	77 (1,5%)	361 (2,6%)	< 0,0001
Dermocorticoïdes d'activité modérée	556 (55,9%)	1544(58,3%)	2994 (62,4%)	3335(63,0%)	8429(61,4%)	< 0,0001
Dermocorticoïdes d'activité forte	375 (37,7%)	973 (36,8%)	1715 (35,7%)	1880(35,5%)	4943(36,0%)	0,1323
- Dont FLIXOVATE	46 (12,3%)	124 (12,7%)	261 (15,2%)	352 (18,7%)	783 (15,8%)	
• Parts de prescription de FLIXOVATE comparativement aux :						
Autres dermocorticoïdes	4,6%	4,7%	5,4%	6,7%	5,7%	< 0,0001
Autres dermocorticoïdes d'activité forte	12,3%	12,7%	15,2%	18,7%	15,8%	< 0,0001

➤ **Evolution des parts de prescription de FLIXOVATE chez les MG et les pédiatres libéraux pris séparément (Tableau 2 et 3)**

Les dermocorticoïdes d'activité modérée ont été les plus prescrits quel que soit le type de prescripteurs. Ils étaient cependant plus prescrits par les pédiatres libéraux (70,0 %) que par les MG (56,4 %). Les dermocorticoïdes d'activité forte ont représenté 39,8 % des prescriptions pour les MG et 29,5 % pour les pédiatres libéraux sur la totalité de l'étude.

La part de FLIXOVATE par rapport aux dermocorticoïdes et aux dermocorticoïdes d'activité forte a été plus faible chez les MG (4,4 % et 11,1 %) que les pédiatres libéraux (7,9 % versus 26,9 %).

La prescription des dermocorticoïdes d'activité modérée et des dermocorticoïdes d'activité forte est restée stable au cours du temps pour les MG.

Chez les pédiatres libéraux, la prescription des dermocorticoïdes d'activité modérée a augmenté et celle des dermocorticoïdes d'activité forte a diminué, de même celle des dermocorticoïdes d'activité faible.

En revanche, la part de FLIXOVATE par rapport aux dermocorticoïdes forts a augmenté quel que soit le type de prescripteur, de 5,0 % à 13,1 % chez les MG et de 25,2 % à 31,2 % chez les pédiatres libéraux.

Tableau 2 : Evolution des parts de prescription par les MG de FLIXOVATE chez les nourrissons âgés de 3 à 12 mois entre janvier 2010 et décembre 2013

	Période 1	Période 2	Période 3	Période 4	Période totale	p
Population de médecins généralistes						
• Nombre total de prescriptions de :						
Dermocorticoïdes	636	1821	3073	3177	8707	
Dermocorticoïdes d'activité faible	51 (8,0%)	122 (6,7%)	87 (2,8%)	76 (2,4%)	336 (3,9%)	< 0,0001
Dermocorticoïdes d'activité modérée	345 (54,2%)	996 (54,7%)	1763 (57,4%)	1805 (56,8%)	4909 (56,4%)	0,0962
Dermocorticoïdes d'activité forte	240 (37,7%)	703 (38,6%)	1223 (39,8%)	1296 (40,8%)	3462 (39,8%)	0,0611
- Dont FLIXOVATE	12 (5,0%)	54 (7,7%)	149 (12,2%)	170 (13,1%)	385 (11,1%)	
• Parts de prescription de FLIXOVATE comparativement aux :						
Autres dermocorticoïdes	1,9%	3,0%	4,9%	5,4%	4,4%	< 0,0001
Autres dermocorticoïdes d'activité forte	5,0%	7,7%	12,2%	13,1%	11,1%	< 0,0001

Tableau 3 : Evolution des parts de prescription par les pédiatres libéraux de FLIXOVATE chez les nourrissons âgés de 3 à 12 mois entre janvier 2010 et décembre 2013

	Période 1	Période 2	Période 3	Période 4	Période totale	p
Population de pédiatres libéraux						
• Nombre total de prescriptions de :						
Dermocorticoïdes	359	826	1726	2115	5026	
Dermocorticoïdes d'activité faible	13 (3,6%)	8 (1,0%)	3 (0,2%)	1 (0,05%)	25 (0,5%)	< 0,0001
Dermocorticoïdes d'activité modérée	211 (58,8%)	548 (66,3%)	1231 (71,3%)	1530 (72,3%)	3520 (70,0%)	< 0,0001
Dermocorticoïdes d'activité forte	135 (37,6%)	270 (32,7%)	492 (28,5%)	584 (27,6%)	1481 (29,5%)	< 0,0001
- Dont FLIXOVATE	34 (25,2%)	70 (25,9%)	112 (22,8%)	182 (31,2%)	398 (26,9%)	
• Parts de prescription de FLIXOVATE comparativement aux :						
Autres dermocorticoïdes	9,5%	8,5%	6,5%	8,6%	7,9%	0,9453
Autres dermocorticoïdes d'activité forte	25,2%	25,9%	22,8%	31,2%	26,9%	0,0518

07.3 Résumé & discussion

A la demande de la Commission de la transparence, le laboratoire a réalisé une étude observationnelle rétrospective devant décrire les conditions de prescription de FLIXOVATE chez les enfants de 3 à 12 mois et sa place dans l'arsenal thérapeutique en médecine générale et pédiatrie libérale en France entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2013. Cette étude a été réalisée à partir de la base de données Longitudinal Patient Database (LPD) de Cegedim Strategic Data.

Quatre sous-période ont été définies afin de refléter les différentes étapes de vie du médicament : avant l'AMM (1^{er} janvier 2010 au 31 juillet 2010), entre l'AMM et le remboursement (1^{er} août 2010 au 31 octobre 2011), 1^{ère} année après le remboursement (1^{er} novembre 2011 au 31 décembre 2012) et 2^{ème} année après le remboursement (1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2013).

La population des médecins participants était composée de 1810 médecins, dont 1710 médecins généralistes et 100 pédiatres libéraux. Le nombre de nourrissons inclus a progressé tout long de l'étude passant de 75 à la période 1, à 305 à la période 4.

Il a été observé une évolution au cours du temps de l'âge auquel a été prescrit FLIXOVATE, au profit d'enfants plus âgés (≥ 6 mois) à partir de l'obtention du remboursement (65,9 % en période 4). Avant l'obtention du remboursement, on note une prescription hors AMM de FLIXOVATE chez des enfants ≤ 3 mois de 19,2 % et 17,3 % en périodes 1 et 2 puis une chute de ces prescriptions pour atteindre la valeur de 3,6 % en période 4.

Le diagnostic le plus fréquemment associé à la prescription de FLIXOVATE a été principalement un eczéma ou une éruption cutanée.

La posologie de FLIXOVATE a diminué au cours du temps au profit de la posologie validée par l'AMM (1 application 1 fois/jour) prescrite dans 79,3 % des cas versus 5,9 % pour 1 à 2 fois/jour et 13,4 % pour 2 fois/jour.

La durée de traitement a été limitée à un tube (71,8 % en moyenne sur la durée totale de l'étude) ou une durée ≤ 7 jours (15,9 %). La prescription a été d'une durée > 7 jours et ≤ 4 semaines dans seulement 7,3 % des cas. En majorité (89,6 %), les enfants ont une 1 seule prescription sur la totalité de l'étude.

La majorité des enfants avait au moins une prescription de traitement antérieur ou concomitant à la prescription de FLIXOVATE (73,3 % et 79,0 %), principalement des émoullients et protecteurs conformément à la stratégie thérapeutique. Un faible pourcentage de d'enfants avait eu au moins une prescription de dermocorticoïdes, 6,8 %, 3,4 % et 4,2 % avant, concomitamment et dans les deux mois suivant la prescription de FLIXOVATE.

Pour l'ensemble des périodes, les dermocorticoïdes d'activité modérée ont été les plus prescrits (61,4 %), avec une progression au cours du temps. Les dermocorticoïdes d'activité forte ont représenté 36,0 % des prescriptions et ceux d'activité faible 2,6 % des prescriptions. La part de FLIXOVATE a été de 5,7 % par rapport à l'ensemble des dermocorticoïdes et de 15,8 % par rapport aux dermocorticoïdes d'activité forte en moyenne sur la durée totale de l'étude. Cette proportion a peu évolué au cours du temps (12,3 % à 18,7 %).

Les pédiatres libéraux ont prescrit FLIXOVATE plus souvent que les médecins généralistes et ceci dès le début de l'étude alors que la prescription de FLIXOVATE a été progressive chez les médecins généralistes. Sur l'ensemble de l'étude, la part de FLIXOVATE par rapport aux dermocorticoïdes et aux dermocorticoïdes d'activité forte a été de 4,4 % et 11,1 %, respectivement, chez les médecins généralistes et de 7,9 % et 26,9 %, respectivement, chez les pédiatres libéraux.

En conclusion, cette étude montre que pour les enfants pour lesquels des données étaient disponibles, les conditions de prescription de FLIXOVATE ont été globalement conformes à l'AMM et à la stratégie thérapeutique et qu'elles ont évolué favorablement au cours du temps, en particulier après l'obtention du remboursement. Les résultats de la deuxième année confortent ceux observés lors de la première année après l'obtention du remboursement. Chez le jeune

enfant de 3 à 12 mois, les dermocorticoïdes d'activité modérée ont été les plus prescrits et la part de FLIXOVATE par rapport aux dermocorticoïdes d'activité forte est restée stable au cours de l'étude pour l'ensemble des prescripteurs, médecins généralistes et pédiatres libéraux. Toutefois, en raison des biais de l'étude (notamment, population de médecins non représentative, biais de sélection des patients du fait de la mise en place très précoce de l'étude et données manquantes) ces résultats ne peuvent être considérés comme un reflet fidèle de la pratique au moment de l'étude.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La dermatite atopique touche préférentiellement le nourrisson et disparaît dans environ 80 % des cas avant l'adolescence. Elle peut avoir un fort retentissement sur la qualité de vie de l'enfant et de son entourage. Les autres complications sont la surinfection et la lichénification.

L'efficacité des émoullients sur la sécheresse cutanée et la prévention des rechutes a été démontrée et il est recommandé de les appliquer immédiatement après le bain sur une peau légèrement humide, de préférence 2 fois par jour.

En cas d'échec des émoullients et comme chez l'adulte, les dermocorticoïdes seront utilisés.

Les dermocorticoïdes d'activité très forte ne doivent pas être utilisés chez l'enfant.

Les dermocorticoïdes d'activité forte peuvent être utilisés en cure courte dans les formes très inflammatoires ou très lichénifiées des extrémités. Les dermocorticoïdes d'activité modérée sont utilisés sur le visage, les plis et les zones génitales et chez le nourrisson. Toutefois, il est préférable d'éviter l'utilisation des dermocorticoïdes forts et modérés chez le nourrisson en raison du risque d'occlusion au niveau des plis et des couches entraînant un passage systémique accru. Les crèmes sont préférées sur les lésions suintantes et les plis, les pommades sur les lésions sèches et lichénifiées, les lotions sur le cuir chevelu. La posologie est de 1 application par jour jusqu'à guérison des lésions. Aucune donnée ne permet de définir la dose de dermocorticoïdes à ne pas dépasser selon le poids. Les dermocorticoïdes sont utilisés pour le traitement de la phase aiguë et en traitement d'entretien en prévention des rechutes (à partir de 1 an) bien que cette utilisation soit mal évaluée.

La photothérapie est déconseillée chez l'enfant.

Le tacrolimus topique à 0,03 % n'est autorisé dans la dermatite atopique que si elle réunit les éléments suivants : âge > 2 ans, forme sévère résistante aux traitements conventionnels.

La ciclosporine n'est autorisée que chez l'adulte avec formes sévères en échec aux autres thérapeutiques.

Un traitement antibiotique local ou général peut être instauré en cas de surinfection bactérienne avérée (*Staphylococcus aureus*).

Par conséquent, chez le nourrisson de 3 à 12 mois, le propionate de fluticasone, comme les autres dermocorticoïdes d'activité forte, est à privilégier en seconde intention après échec des émoullients et des dermocorticoïdes d'activité modérée uniquement dans les formes sévères, très inflammatoires ou très lichénifiées, de dermatite atopique. Il doit être utilisé en cure courte, sur de petites surfaces en évitant les plis et les zones génitales et ne doit pas être utilisé sur le visage.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que le service médical rendu par FLIXOVATE 0,05 %, crème, et FLIXOVATE 0,005 %, pommade, reste important chez le nourrisson de 3 à 12 mois uniquement dans les formes sévères, très inflammatoires ou très lichénifiées, de dermatite atopique. Ces spécialités sont à privilégier en seconde intention après échec des émoullients et des dermocorticoïdes d'activité modérée. Elles doivent être utilisées en cure courte, sur de petites surfaces en évitant les plis et les zones génitales et ne doit pas être utilisé sur le visage.