



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS  
AVIS DE LA COMMISSION

26 mai 2009

**CONCLUSIONS**

Nom :	<b>ATOPICLAIR</b> , crème
Modèle et référence :	Tube de 100 ml
Demandeur et fabricant :	<b>SINCLAIR PHARMA France</b>
Données disponibles :	Trois essais cliniques contrôlés randomisés en double insu, portant sur la dermatite atopique légère à modérée, sont disponibles : - 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); la diminution du score moyen à 22 jours était significativement en faveur du groupe traité ( $p < 0,0001$ ) ; la méthodologie est d'un bon niveau ; - 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 (succès clinique si score = 0 ou 1) ; à 22 jours, 53 patients dans le groupe Atopiclair étaient en situation de succès clinique contre aucun dans le groupe contrôle ( $p < 0,001$ ) ; la méthodologie est d'un bon niveau ; - une étude sur 30 patients adultes suivis pendant 21 jours, de faible niveau de preuve et ne permettant pas de conclure.
Service Attendu (SA) :	<b>Suffisant en raison de :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>l'intérêt thérapeutique</b> de la crème ATOPICLAIR dans la dermatite atopique légère à modérée</li><li>▪ <b>l'intérêt de santé publique</b>, compte tenu de la fréquence et l'impact sur la qualité de vie de la dermatite atopique.</li></ul>
Indications :	Traitement de la dermatite atopique légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de 6 mois et plus.
Eléments conditionnant le SA :	
1. Conditions de prescription et d'utilisation :	- Application à renouveler 3 fois par jour lors des poussées inflammatoires.
2. Spécifications techniques :	- Sans objet.
Amélioration du SA :	<b>ASA V</b> (absence d'amélioration) par rapport DEXERYL crème
Type d'inscription :	<b>Nom de marque</b>
Durée d'inscription :	<b>5 ans</b>
Population cible :	La population cible est estimée à environ 1 million de personnes en France.

## ARGUMENTAIRE

### Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

- **Conditionnement**

Tube de 100 ml

- **Applications**

La demande concerne les indications suivantes :

« 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. »

### Historique du remboursement

Première demande d'inscription.

### Caractéristiques du produit et de la prestation associée

- **Marquage CE**

Dispositif médical de classe IIa, notification par *Instituto Superiore di Sanita* (0373), Italie.

- **Description**

Crème émolliente.

Composition détaillée en annexe 1.

- **Fonctions assurées**

Restauration d'un film hydrolipidique cutané.

- **Acte ou prestation associée**

Sans objet.

### Service Attendu

#### 1. Intérêt du produit ou de la prestation

- 1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Le dossier est argumenté par une étude réalisée chez le volontaire sain avec un modèle expérimental de dermatite (étude non retenue par la CEPP) et par trois essais contrôlés randomisés réalisés en double insu dans l'indication de dermatite atopique légère à modérée. Ces études étaient conçues pour démontrer la supériorité de la crème ATOPICLAIR par rapport à un placebo. Ce placebo était une crème dépourvue des composants considérés comme actifs dans ATOPICLAIR par les investigateurs (voir annexes 1 et 2).

L'étude Abramovits et al<sup>1</sup> a porté sur 218 adultes, suivis 50 jours. Le critère principal était l'évolution à 22 jours du score EASI (index d'étendue et de gravité de l'atteinte). La diminution du score moyen à 22 jours était de  $3,82 \pm 3,44$  dans le groupe ATOPICLAIR et de  $0,15 \pm 4,78$  dans le groupe contrôle ( $p < 0,0001$ ). Cette étude a un niveau de preuve 2.

L'étude Boguniewicz et al<sup>2</sup> a inclus 142 nourrissons et enfants (âgés de 6 mois à 12 ans), suivis 43 jours. Le critère principal était l'évolution à 22 jours d'un score composite apprécié par l'investigateur (succès clinique défini par un score égal à 0 ou 1). A 22 jours, 53 patients dans le groupe ATOPICLAIR étaient en situation de succès clinique contre aucun dans le groupe contrôle ( $p < 0,001$ ). Cette étude a un niveau de preuve 2.

L'étude Belloni et al<sup>3</sup> a suivi 30 adultes pendant 21 jours. Cette étude préliminaire est cohérente avec une évolution plus favorable de l'étendue et des scores d'évaluation de la dermatite dans le groupe traité. Elle possède une faible qualité méthodologique et un niveau de preuve 4. Elle ne permet pas de conclure.

La Commission note les éléments suivants :

- le score EASI est couramment utilisé dans l'évaluation de la dermatite atopique et a un intérêt clinique
- le choix d'un groupe contrôle traité par placebo est pertinent compte tenu de la composante psychosomatique de la pathologie
- deux des études présentées possèdent un niveau de preuve satisfaisant (niveau 2)

***Au total, la Commission considère que le rapport effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation, est favorable à l'utilisation du dispositif dans la prise en charge de la dermatite atopique légère à modérée.***

## 1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La dermatite atopique évolue par poussées successives entrecoupées de rémissions. Sa prise en charge chez l'enfant comprend<sup>4</sup> :

- des mesures adjuvantes et préventives des récurrences :
  - application régulière d'émollients,
  - mesures d'hygiène
  - suppression des facteurs irritant la peau et des facteurs allergiques,
  - éducation thérapeutique
- un traitement symptomatique lors des poussées :
  - corticothérapie locale,
  - tacrolimus,
  - photothérapie.

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

ATOPICLAIR a une place parmi les mesures adjuvantes et préventives de la dermatite atopique.

***ATOPICLAIR a une place dans la prise en charge de la dermatite atopique légère à modérée. Il répond à un besoin déjà couvert par la crème DEXERYL.***

<sup>1</sup> Abramovits W et al, J Drugs Dermatol, 2006 ; 5(3): 236-244

<sup>2</sup> Boguniewicz et al, J Pediatr 2008 ; 152 : 854-859

<sup>3</sup> Belloni G et al, Eut J Dermatol. 2005 ; 15(1) : 31-36

<sup>4</sup> Conférence de consensus "Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant" ; Société Française de Dermatologie, 2004.

## 2. Intérêt de santé publique

### 2.1 Gravité 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.***

### 2.2 Epidémiologie de la pathologie

La prévalence de la dermatite atopique a été estimée à environ 5% chez l'enfant (2 à 15 ans) et environ 1% chez l'adulte<sup>5 6</sup>. D'autres sources estiment la prévalence chez l'enfant dans une fourchette comprise entre 9 et 10%.

### 2.3 Impact

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

La prise en charge de la dermatite atopique légère à modérée présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu de la fréquence de la pathologie.

***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 d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service attendu de la crème ATOPICLAIR est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1.***

## Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

Sans objet.

- Modalités d'utilisation et de prescription

Application à renouveler 3 fois par jour lors des poussées inflammatoires.

## Amélioration du Service Attendu

Il n'existe pas d'études comparant ATOPICLAIR à d'autres crèmes émollientes.

***La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (niveau V) de la crème ATOPICLAIR par rapport à la crème DEXERYL.***

## Conditions de renouvellement et durée d'inscription

### Conditions de renouvellement :

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

### Durée d'inscription :

5 ans

<sup>5</sup> Commission de la Transparence. Avis ELIDEL du 23 juillet 2003, [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>6</sup> Commission de la Transparence. Avis DEXERYL du 27 octobre 2004, [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

## Population cible

Compte tenu des hypothèses retenues concernant la prévalence de la dermatite atopique en France (environ 1% des adultes et environ 5% des enfants), de l'ordre de 1 000 000 de personnes seraient atteintes, dont environ 500 000 enfants.

***La population cible de la crème ATOPICLAIR est estimée à environ 1 million de personnes en France.***

## ANNEXE 1 : COMPOSITION DETAILLEE

Ingrédient	Atopiclair	Placebo (contrôle)
aqua	x	x
ethylhexyl palmitate	x	x
Butyrospermum parkii	x	
pentylene glycol	x	
arachidyl alcohol	x	x
behenyl alcohol	x	x
arachidyl glucoside	x	x
glyceryl stearate	x	x
PEG-100 stearate	x	x
butylène glycol	x	x
glycyrrhétinic acid	x	
capryloyl glycine	x	
bisabolol	x	
tocopheryl acetate	x	
carbomer	x	x
ethylhexylglycerine	x	x
piroctone olamine	x	
sodium hydroxyde	x	x
allantoin	x	
DMDM hydantoin	x	x
Vitis vinifera	x	
sodium hyaluronate	x	
disodium EDTA	x	x
ascorbyl tetraisopalmitate	x	
propyl gallate	x	x
telmestéine	x	

## ANNEXE 2 : DONNEES CLINIQUES

<b>Etude</b>	<b><i>Abramovits W et al, J Drugs Dermatol, 2006 ; 5(3): 236-244</i></b>			
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée réalisée en double aveugle			
Date et durée de l'étude	11/2004-05/2005			
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance d'Atopiclair dans le traitement de la dermatite atopique légère à modérée chez l'adulte versus émollient			
<b>METHODE</b>				
Critères d'inclusion	Patients de plus de 18 ans atteints de dermatite atopique légère à modérée (critères de Hanifin-Rajka et de Rajka-Langeland), ayant un score de plus de 40 mm sur l'échelle EVA de 100 mm pour le prurit			
Cadre et lieu de l'étude	Multicentrique, Etats-Unis			
Produits étudiés	Atopiclair contre placebo (excipients seuls), appliqués 3 fois par jour pendant 50 jours			
Critère de jugement principal	Index d'étendue et de gravité de l'eczéma à J 22			
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Index d'étendue et de gravité à d'autres temps d'évaluation (EASI) Score de prurit selon échelle EVA % de surface corporelle atteinte Evaluation globale de l'investigateur : guérison ou amélioration clinique à J22 Besoin de recours à un médicament avec stéroïde topique			
Taille de l'échantillon	Calculé a priori : 183 patients Inclus : 218 (Atopiclair N=145, Contrôle N=73)			
Méthode de randomisation	Randomisation a priori par ordre d'inclusion dans l'étude, selon un ratio de 2 :1 entre groupe Atopiclair et contrôle			
<b>RESULTATS</b>				
Nombre de sujets analysés	186 (Atopiclair N=129, Contrôle N=57)			
Durée du suivi	Maximum 50 jours			
Critère principal	Evolution moyenne de l'index d'étendue et de gravité de l'eczéma (EASI) entre J0 et J22			
	Atopiclair (N=145)	Contrôle (N=73)	différence	p
	- 3,82 ± 3,44	- 0,15 ± 4,78	-3,66 (IC95% : -4,79 à -2,54)	< 0,0001
Critères secondaires		Atopiclair (N=145)	Contrôle (N=73)	
	Score moyen de prurit selon échelle EVA à J0	70,51 ± 16,2	70,53 ± 15,1	
	Score moyen de prurit selon échelle EVA à J22	18,24 ± 20	56,01 ± 27,9	
	% moyenne de surface corporelle à J0	8,29 ± 9,37	10,23 ± 13,18	
	% moyenne de surface corporelle à J22	3,75 ± 5,67	10,36 ± 15,12	
	Guérison à J22	24	3	
	Amélioration importante à J22	91	16	
	Légère amélioration à J22	21	14	
	Sans changement à J22	2	16	
	Aggravation	7	22	
Recours à un stéroïde topique	8	29		
Remarques méthodologie	Méthode de recueil des données peu explicite			

<b>Etude</b>	<b>Boguniewicz et al, J Pediatr 2008 ; 152 : 854-859</b>			
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée réalisée en double aveugle			
Date et durée de l'étude	11/2005-05/2006			
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance d'Atopiclair dans le traitement de la dermatite atopique légère à modérée versus émollient, chez l'enfant et le nourrisson			
<b>METHODE</b>				
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 12 ans</li> <li>- dermatite atopique selon les critères de Hanifin-Rijka</li> <li>- dermatite classifiée comme légère à modérée selon l'échelle de l'investigateur</li> <li>- dermatite touchant &gt; 5% de la surface corporelle totale</li> <li>- score &gt; 40 mm sur l'échelle EVA pour le prurit (sur 100 mm)</li> </ul>			
Cadre et lieu de l'étude	Etude multicentrique, Etats-Unis			
Produits étudiés	Atopiclair contre placebo (excipients seuls)			
Critère de jugement principal	Evaluation globale de l'investigateur à J22 sur une échelle de 0 à 5 Succès défini par un score ≤1			
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Evaluation globale de l'investigateur à d'autres temps d'évaluation Evaluation du prurit par le patient et l'investigateur sur EVA de 100 mm Durée de l'effet sur le prurit Score EASI Evaluation globale par le patient Besoin de recours à un médicament avec stéroïde topique			
Taille de l'échantillon	Calculé a priori : 126 patients 142 patients inclus dans l'étude			
Méthode de randomisation	Non détaillée			
<b>RESULTATS</b>				
Nombre de sujets analysés	106 patients évalués à J22			
Durée du suivi	43 jours			
Critère principal		Atopiclair (N=72)	Contrôle (N=70)	p
	Succès clinique à J22 (score = 0 ou 1)	53	0	< 0,001
Valeur moyenne de la différence entre les 2 groupes : -1,64 en faveur du groupe Atopiclair, (IC95% : -1,93 à -1,34)				
Critères secondaires		Atopiclair (N=72)	Contrôle (N=70)	p
	Evolution score moyen de prurit J0 – J43	- 47 mm	- 9 mm	< 0,001
	Evolution score EASI de J0 à J22	-5,15 ± 7,24 mm	-0,84 ± 3,52 mm	< 0,001
	Evaluation globale : résultat jugé bon à J8	60,8 %	< 10 %	
	Absence de prurit à J 3	27%	6%	
	Recours à un stéroïde topique	6	20	
Remarques méthodologie	-			

<b>Etude</b>	<b>Belloni G et al, Eut J Dermatol. 2005 ; 15(1) : 31-36</b>			
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée réalisée en double aveugle			
Date et durée de l'étude	12/2002 à 02/2003			
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance d'Atopiclair dans le traitement de la dermatite atopique légère à modérée versus émollient			
<b>METHODE</b>				
Critères d'inclusion	Patients de plus de 16 ans avec peau claire et sans bronzage récent, ayant un eczéma léger à modéré (score de Rajka-Langeland compris entre 3 et 7.5) affectant > 20 % de la surface cutanée totale			
Cadre et lieu de l'étude	Monocentrique, Italie			
Produits étudiés	Atopiclair contre placebo (excipients seuls)			
Critère de jugement principal	Non précisé			
Critères d'évaluation	Sévérité de la dermatite atopique (score de Rajka-Langeland, score EASI, % de la surface corporelle atteinte) heures de sommeil, ressenti du patient			
Taille de l'échantillon	30 patients inclus			
Méthode de randomisation	Par blocs de 6			
<b>RESULTATS</b>				
Nombre de sujets analysés	30			
Durée du suivi	21 jours			
Critères d'évaluation		Atopiclair (N=15)	Contrôle (N=15)	p
	Evolution surface en cours d'étude	-4,0 ± 3,0	-0,5 ± 1,5	< 0,001
	Evolution score de prurit selon EVA	-1,3 ± 0,5	-0,5 ± 0,6	0,001
	Evolution score EASI	-4,0 ± 3,9	-0,7 ± 2,6	0,024
	Score de Rajka-Langeland	-0,5 ± 0,7	-0,2 ± 0,6	NS
	Qualité du sommeil	0 ± 0	-0,1 ± 0,4	NS
Remarques méthodologie	Etude préliminaire de faible puissance, taille de l'échantillon non calculée a priori, biais de randomisation possible, critères et tests statistiques multiples			