



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 novembre 2010

2 février 2011

5 octobre 2011

L'avis adopté par la Commission de la transparence le 3 novembre 2010 a fait l'objet d'une audition le 2 février 2011 et d'un nouvel examen le 5 octobre 2011 suite au dépôt de nouvelles données

PROTOPIC 0,03 %, pommade
Tube de 30 g (CIP : 359 221-9)

PROTOPIC 0,1 %, pommade
Tube de 30 g (CIP : 359 223-1)

ASTELLAS PHARMA SAS

Tacrolimus monohydraté

Code ATC : D11X14

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription réservée aux dermatologues et aux pédiatres.

Médicament d'exception

Date de l'AMM : 28 février 2002 (procédure centralisée)

Date des principaux rectificatifs d'AMM :

- 19 mai 2004 : modifications importantes des rubriques Posologie, Mises en garde et précautions d'emploi, Effets indésirables (voir avis du 27 octobre 2004) ;
- 10 juin 2005 : effets indésirables (ajout de la rosacée) ;
- 12 juin 2006 : modifications des rubriques Indications, Posologie, Mises en garde et précautions d'emploi et Effets indésirables consécutives à la réévaluation des inhibiteurs topiques de la calcineurine par l'EMA ;
- 3 mai 2007 : pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 2 ans, données de sécurité pré-cliniques ;
- 26 février 2009 : extension d'indication dans le traitement d'entretien.

Motif de la demande :

- Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication au « Traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère pour la prévention des poussées et la prolongation des intervalles sans poussées chez les patients avec des exacerbations très fréquentes de la maladie (au moins 4 fois par an) qui ont eu une réponse initiale à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi disparition des lésions ou lésions légères) ».
- Examen des résultats de l'étude post-inscription réalisée à la demande de la commission de la Transparence

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Tacrolimus monohydraté

1.2. Indications

PROTOPIC 0,03 %, pommade :

« Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

« Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'enfant (2 ans et plus) qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. »

PROTOPIC 0,1 %, pommade :

« Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. »

Nouvelle indication pour les deux présentations :

« Traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère pour la prévention des poussées et la prolongation des intervalles sans poussées chez les patients avec des exacerbations très fréquentes de la maladie (au moins 4 fois par an) qui ont eu une réponse initiale à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi disparition des lésions ou lésions légères). »

1.3. Posologie

« PROTOPIC doit être instauré par des médecins possédant une expérience dans le diagnostic et le traitement de la dermatite atopique.

PROTOPIC peut être utilisé en cures courtes ou en traitement au long cours intermittent. Le traitement ne doit pas être continu.

Appliquer PROTOPIC pommade en couche mince sur toutes les surfaces à traiter ou habituellement affectées. PROTOPIC pommade peut être appliqué sur toutes parties du corps, y compris le visage, le cou et les plis, à l'exception des muqueuses. Ne pas appliquer sous pansement occlusif.

PROTOPIC ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 2 ans jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez le sujet âgé. Toutefois, l'expérience clinique dans cette population n'a pas montré la nécessité d'un ajustement posologique.

Traitement

Le traitement par PROTOPIC doit débuter dès l'apparition des premiers signes et symptômes. Chaque zone affectée de la peau sera traitée par PROTOPIC jusqu'à disparition ou quasi disparition des lésions ou lésions légères. Par la suite, un traitement d'entretien peut être envisagé, si approprié (voir ci-dessous). Dès les premiers signes de réapparition (poussées) des symptômes de la maladie, le traitement doit être redémarré.

Utilisation chez l'enfant (2 ans et plus)

Le traitement doit être débuté deux fois par jour pendant au maximum trois semaines. La fréquence des applications doit ensuite être réduite à une par jour jusqu'à guérison des lésions.

Utilisation chez l'adulte (16 ans et plus)

PROTOPIC est disponible dans deux dosages, PROTOPIC 0,03 % et PROTOPIC 0,1 % pommade. Le traitement doit être débuté avec PROTOPIC 0,1 % deux fois par jour et doit être poursuivi jusqu'à guérison des lésions. Si les symptômes réapparaissent, le traitement avec PROTOPIC 0,1 % deux fois par jour doit être redémarré. Une tentative peut être faite de réduire la fréquence des applications ou de passer au dosage plus faible, PROTOPIC 0,03 % pommade, si l'état clinique le permet.

Habituellement une amélioration est observée au cours de la première semaine de traitement. Si aucune amélioration n'est observée après deux semaines de traitement, un autre traitement devra être envisagé.

Traitement d'entretien

Un traitement d'entretien est approprié pour les patients qui répondent à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi-disparition des lésions, ou lésions légères).

PROTOPIC pommade doit être appliqué une fois par jour, deux fois par semaine (par exemple le lundi et le jeudi) sur les zones habituellement affectées par la dermatite atopique, pour prévenir l'apparition des poussées. Un délai de 2-3 jours sans traitement par PROTOPIC doit être respecté entre les applications.

Les patients adultes (16 ans et plus) doivent utiliser PROTOPIC 0,1 % pommade, et les enfants (2 ans et plus) doivent utiliser le plus faible dosage PROTOPIC 0,03 % pommade. Si des signes de poussées réapparaissent, un traitement bi-quotidien doit être redémarré. Au-delà de 12 mois, le patient doit être revu par le médecin afin de décider de la poursuite du traitement d'entretien en l'absence de données de tolérance au-delà de 12 mois dans le traitement d'entretien. Chez l'enfant, cet examen doit comprendre l'interruption du traitement afin d'évaluer la nécessité de continuer le traitement et de suivre l'évolution de la maladie. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

D	Médicaments dermatologiques
D11	Autres préparations dermatologiques
D11X	Autres médicaments dermatologiques
D11X14	Tacrolimus

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

PROTOPIC est le seul immunosuppresseur topique, inhibiteur de la calcineurine, indiqué en seconde intention dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère et dans la prévention des récurrences de la dermatite atopique.

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Traitement local : dermocorticoïdes indiqués en première intention.

FLIXOVATE 0,05 % crème et 0,005 % pommade (propionate de fluticasone, dermocorticoïde d'activité forte) sont les seules spécialités de première intention indiquées dans la prévention des récurrences de la dermatite atopique chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an.

Traitements systémiques :

- Enfant : corticothérapie orale
- Adulte : corticothérapie orale, photothérapie, photochimiothérapie, ciclosporine capsules et solution buvable (en cas d'échec ou de contre-indication de la photothérapie et/ou de la photochimiothérapie).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance du tacrolimus en pommade à 0,1 % et 0,03 % utilisé en traitement d'entretien à raison de 2 applications par semaine ont été évaluées dans 2 études cliniques de phase III dont les protocoles étaient similaires, l'une ayant été réalisée chez l'adulte (FG 506-06-40) et l'autre chez l'enfant (FG 506-06-41).

Dans ces deux études, randomisées et réalisées en double insu, le tacrolimus a été comparé pendant 12 mois à un excipient de PROTOPIC, composé principalement de vaseline ayant une activité émolliente propre.

Ces études se sont déroulées en 3 phases :

Phase 1 : Suivi des patients sélectionnés pendant une semaine, sans traitement ;

Phase 2 : phase de traitement de la poussée initiale, par tacrolimus en ouvert, pour tous les patients sélectionnés, à raison de 2 applications par jour (schéma thérapeutique habituel des poussées) pendant au minimum 8 jours et au maximum 6 semaines.

Si le score « d'évaluation globale selon l'investigateur (IGA1) était ≤ 2 après 6 semaines de traitement, les patients étaient randomisés pour recevoir soit le tacrolimus, soit son excipient, à raison d'une application par jour 2 jours par semaine.

Les patients dont le score IGA n'était pas ≤ 2 au bout de 6 semaines, n'étaient pas inclus dans la phase d'entretien comparative.

Phase 3 : après la randomisation, période de traitement d'entretien , en double insu, au cours de laquelle les patients ont reçu 2 applications par semaine sur les zones précédemment traitées. Les patients étaient évalués au bout de 2 semaines, 2 mois puis tous les 2 mois pendant 12 mois.

Au cours de cette période, en cas de nouvelle poussée (score IGA > 2), le traitement par tacrolimus (2 applications/jour) pouvait être instauré jusqu'à l'obtention d'un score IGA ≤ 2 , avec ensuite reprise du traitement d'entretien attribué par la randomisation.

¹ « Investigation Global Assessment » : critère d'appréciation globale de l'efficacité par l'investigateur au moyen d'un score allant de 0 (disparition, pas de signe inflammatoire) à 5 (maladie très sévère, érythème sévère et population sévère / infiltration avec suintement / croûte).

Par ailleurs, les patients des deux groupes pouvaient utiliser si nécessaire un topique à visée émolliente.

La formulation du tacrolimus dosée à 0,1 % a été utilisée chez l'adulte, tandis que celle dosée à 0,03 % a été utilisée chez l'enfant.

Les patients inclus étaient des adultes et adolescent âgés d'au moins 16 ans (étude FG 506-06-40) et des enfants âgés de 2 à 15 ans (étude FG 506-06-41) atteints de dermatite atopique légère à sévère (score de Rajka/Langeland ≥ 3).

Note : l'indication du tacrolimus est limitée aux formes modérées à sévères, or des patients ayant une forme légère de dermatite atopique ont également été inclus dans les études.

Le principe d'une analyse *a posteriori* dans le sous-groupe des patients ayant une forme modérée à sévère, qui représentait environ 2/3 de l'effectif total inclus dans l'étude, a été accepté par l'EMA compte tenu de la différence hautement significative ($p < 0,001$) observée sur le critère de jugement principal dans l'ensemble de la population.

Avant l'inclusion, les patients devaient avoir interrompu tout traitement de la dermatite atopique : dermocorticoïdes (depuis au moins 3 jours), corticoïdes systémiques (depuis au moins 5 jours), immunosuppresseurs systémiques tels que le méthotrexate (MTX), la ciclosporine (depuis au moins 2 semaines) et les traitements par UVA et UVB (depuis au moins 6 semaines).

Critères de jugement principal : nombre de poussées de dermatite atopique pendant la phase d'entretien « nécessitant une intervention thérapeutique substantielle », définies par un score IGA entre 3 et 5 (dermatite atopique modérée à très sévère) et la nécessité de recourir à un nouveau traitement de 2 applications par jour de tacrolimus pendant plus de 7 jours.

Critères de jugement secondaires :

- délai de survenue de la 1^{ère} poussée « nécessitant une intervention thérapeutique substantielle »
- délai d'apparition de la 1^{ère} poussée (incluant les poussées ne nécessitant pas un traitement de 2 applications par jour de tacrolimus),
- nombre total de poussées au cours de la période de contrôle (incluant les poussées ne nécessitant pas un traitement de 2 applications par jour de tacrolimus)
- nombre de patients sans poussée « importante »
- pourcentage de jours avec poussée « importante ».

Résultats :

Seuls sont présentés ci-après les résultats du sous-groupe des patients ayant une dermatite atopique modérée à sévère.

➤ Chez l'adulte

Sur un total de 183 patients ayant une dermatite atopique modérée à sévère inclus dans la période de traitement de la poussée initiale, 155 patients ont été randomisés pour la période de contrôle de la maladie : 80 dans le groupe tacrolimus et 75 dans le groupe excipient. Deux patients du groupe excipient ont été perdus de vue et n'ont pas été inclus dans l'analyse statistique.

A l'inclusion, le score total de sévérité de Rajka et Langeland était en moyenne de 7,1 dans l'ensemble de la population et le score EASI modifié de 3,8 % dans le groupe tacrolimus et de 4,0 % dans le groupe excipient en traitement d'entretien. Le pourcentage de surface corporelle atteinte était de 8,7 % en moyenne dans le groupe tacrolimus et de 8,6 % dans le groupe excipient. La dermatite atopique évoluait depuis 23 ans en moyenne et la durée de l'épisode en cours était de 15 mois en moyenne.

Au cours des 12 derniers mois précédant l'inclusion dans l'étude, 98,8 % des patients du groupe tacrolimus et 95,9 % du groupe excipient utilisaient des préparations dermatologiques, principalement des émollients (73,8 % et 76,7 %) et des dermocorticoïdes (58,8 % et 60,3 %).

Les arrêts prématurés du traitement de l'étude ont concerné 28/80 patients traités par tacrolimus (dont 2 pour manque d'efficacité, 8 pour IGA > 2 à l'issue du traitement d'une nouvelle poussée et 7 pour absence d'observance) et 39/73 patients du groupe excipient (dont 13 pour manque d'efficacité, 5 pour IGA > 2 à l'issue du traitement d'une nouvelle poussée, 3 pour absence d'observance et 2 pour événement indésirable).

- Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT) :

Au cours des 12 mois de traitement d'entretien, les patients traités par tacrolimus ont eu significativement moins de poussées « nécessitant une intervention thérapeutique substantielle » par rapport à ceux traités par l'excipient : médiane de 1,0 poussée dans le groupe traité par tacrolimus versus 5,3 dans le groupe traité par l'excipient soit une différence médiane de -3,1 (IC_{95 %} = [-4,7 ; -1,9] ; p < 0,001).

- Résultats sur les critères de jugement secondaires (population ITT) :

Le délai médian de survenue de la première poussée « importante » a été de 142 jours avec le tacrolimus versus 15 jours avec l'excipient, soit un allongement de la durée sans poussée « nécessitant une intervention thérapeutique » de 127 jours en médiane (p < 0,001).

Le délai médian de survenue de la première poussée (toutes sévérités confondues) a été de 123 jours avec le tacrolimus versus 14 jours avec l'excipient, soit un allongement de la durée sans poussée de 109 jours en médiane (p < 0,001).

Le nombre total médian de poussées (toutes sévérités confondues) a été de 1,0 avec le tacrolimus et de 6,8 avec l'excipient soit une différence de -4,3 (IC_{95 %} = [-5,8 ; -2,7]).

Les pourcentages de patients sans poussée « nécessitant une intervention thérapeutique » ont été de 48,8 % avec le tacrolimus et de 17,8 % avec l'excipient (p < 0,001).

Le pourcentage moyen de jours avec poussée « nécessitant une intervention thérapeutique » a été de 16,1 % avec le tacrolimus et de 39,0 % avec l'excipient (p < 0,001).

➤ **Chez l'enfant**

Sur un total de 166 patients ayant une dermatite atopique modérée à sévère inclus dans la période de traitement de la poussée initiale, 153 ont ensuite été randomisés pour la période de contrôle de la maladie : 78 dans le groupe tacrolimus et 75 dans le groupe excipient.

A l'inclusion, le score total de sévérité de Rajka et Langeland était en moyenne de 7,0 dans le groupe tacrolimus et de 7,1 dans le groupe excipient en traitement d'entretien. Le score EASI modifié² était en moyenne de 4,5 % dans le groupe tacrolimus et de 4,9 % dans le groupe excipient. Le pourcentage de surface corporelle atteinte était en moyenne de 8,7 % dans le groupe tacrolimus et 8,6 % dans le groupe excipient. La dermatite atopique évoluait depuis 6 ans en moyenne et la durée de l'épisode en cours était de 13 mois en moyenne.

Au cours des 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude, 91 % des patients du groupe tacrolimus et 86,7 % du groupe excipient utilisaient des préparations dermatologiques

² EASI modifié : score composite comprenant une évaluation par l'investigateur des symptômes et de la surface corporelle atteinte, et une évaluation par le patient de ses démangeaisons / prurit ; score de 0 à 90 (état le plus altéré).

principalement des émoullients (73,1 % et 81,3 % respectivement) et des dermocorticoïdes (51,3 % et 42,7 % respectivement).

Les arrêts de traitement de l'étude ont concerné 24/78 patients traités par tacrolimus (dont 5 pour manque d'efficacité, 7 pour IGA > 2 à l'issue du traitement d'une nouvelle poussée et 1 pour événement indésirable) et 73/75 patients du groupe excipient (dont 6 pour manque d'efficacité, 4 pour IGA > 2 à l'issue du traitement d'une nouvelle poussée et 2 pour absence d'observance).

- Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT) :

Au cours des 12 mois de traitement d'entretien, les patients traités par tacrolimus ont eu significativement moins de poussées « nécessitant une intervention thérapeutique substantielle » par rapport à ceux traités par l'excipient : médiane de 1,0 poussée dans le groupe tacrolimus versus 2,9 dans le groupe excipient soit une différence médiane de -1,1 (IC_{95 %} = [-2,1 ; -0,3] ; p<0,001).

- Résultats sur les critères de jugement secondaires (population ITT) :

Le délai médian de survenue de la première poussée « importante » a été de 217 jours avec le tacrolimus versus 36 jours avec l'excipient, soit un allongement médian de la durée sans poussée « nécessitant une intervention thérapeutique » de 181 jours (p<0,001).

Le délai médian de survenue de la première poussée (toutes sévérités confondues) a été de 146 jours avec le tacrolimus et de 17 jours avec l'excipient, soit un allongement médian de la durée sans poussée de 129 jours (p<0,001).

Le nombre total médian de poussées (toutes sévérités confondues) a été de 1,5 avec le tacrolimus et de 3,5 avec l'excipient soit une différence de -2,0 [IC_{95 %} = -3,0 ; -1,0].

Le nombre de patients sans poussée « nécessitant une intervention thérapeutique » a été de 46,2 % avec le tacrolimus et de 21,3 % avec l'excipient (p<0,001).

Le pourcentage moyen de jours avec poussée « nécessitant une intervention thérapeutique » a été de 16,9 % avec le tacrolimus et de 29,9 % avec l'excipient (p<0,001).

3.2. Tolérance

3.2.1. Tolérance au cours des études cliniques

Au cours de la période de traitement d'entretien de 12 mois, les patients ont appliqué soit le tacrolimus, soit l'excipient à raison de 2 applications par semaine. Par ailleurs, en cas de poussée importante, dans les deux groupes, les patients ont repris un traitement par tacrolimus au rythme de 2 applications par jour jusqu'à la fin de la poussée.

Au total, l'exposition des patients adultes au tacrolimus au cours de cette période a été 282 jours en moyenne pour une consommation journalière moyenne de $1,68 \pm 1,76$ g dans le groupe tacrolimus et de 217 jours pour une consommation journalière moyenne de $2,20 \pm 2,75$ g de tacrolimus dans le groupe excipient.

Chez l'enfant, la durée moyenne d'exposition au tacrolimus a été 304 jours pour une consommation journalière moyenne de $1,29 \pm 1,15$ g dans le groupe tacrolimus et de 229 jours pour une consommation journalière moyenne de $1,42 \pm 2,63$ g de tacrolimus dans le groupe excipient.

➤ Événements indésirables liés au traitement chez l'adulte (étude FG 506-06-40)

Au cours de la période de traitement d'entretien de 12 mois, dans le sous-groupe des patients ayant une dermatite atopique modérée à sévère, 36/80 (45 %) des patients du

groupe tacrolimus et 29/73 (39,7 %) de ceux du groupe excipient ont eu un événement indésirable lié au traitement.

Les événements indésirables liés au traitement ont été principalement des réactions au site d'application (42,5 % avec le tacrolimus versus 38,4 % avec l'excipient). Les événements indésirables en dehors du site d'application ont été observés chez 6,3 % des patients du groupe tacrolimus et 12,3 % de ceux du groupe excipient (voir tableau 1).

Les événements indésirables au site d'application les plus fréquemment observés ont été : prurit, folliculite, irritation, infection, Herpès simplex et impétigo (voir tableau 1).

Tableau 1 : Événement indésirables liés au traitement les plus fréquents (étude chez l'adulte)

Événements indésirables avec une incidence > 3 %	Sous-groupe DA modérée à sévère		Population totale	
	Tacrolimus (N = 80)	Excipient (N = 73)	Tacrolimus (N = 116)	excipient (N = 108)
Événements indésirables au site d'application n (%)				
Prurit au site d'application	9 (11,3)	9 (12,3)	13 (11,2)	12 (11,1)
Folliculite au site d'application	6 (7,5)	7 (9,6)	6 (5,2)	8 (7,4)
Irritation au site d'application	4 (5,0)	6 (8,2)	6 (5,2)	7 (6,5)
Infection au site d'application	5 (6,3)	2 (2,7)	6 (5,2)	2 (1,9)
Herpès simplex	3 (3,8)	3 (4,1)	4 (3,4)	3 (2,8)
Impétigo	2 (2,5)	4 (5,5)	2 (1,7)	4 (3,7)
Événements indésirables en dehors du site d'application n (%)				
Prurit	2 (2,5)	4 (5,5)	4 (3,4 %)	6 (5,6)

➤ Événements indésirables liés au traitement chez l'enfant (étude FG 506-06-41)

Au cours de la période de traitement d'entretien de 12 mois, dans le sous-groupe des patients ayant une dermatite atopique modérée à sévère, 33/78 (42,3 %) des enfants du groupe tacrolimus et 27/75 (36,0 %) de ceux du groupe excipient ont eu un événement indésirable imputable au traitement.

Tableau 2 : Événement indésirables liés au traitement les plus fréquemment observés (étude chez l'enfant)

Événements indésirables avec une incidence > 3 %	Sous-groupe DA modérée à sévère		Population totale	
	Tacrolimus (N = 78)	Excipient (N = 75)	Tacrolimus (N = 125)	Excipient (N = 125)
Événements indésirables au site d'application n (%)				
Prurit au site d'application	8 (10,3)	8 (10,7)	9 (7,2)	12 (9,6)
Impétigo	6 (7,7)	2 (2,7)	7 (5,6)	2 (1,6)
Infection au site d'application	5 (6,4)	3 (4,0)	5 (4,0)	3 (2,4)
Papillome de la peau	2 (2,6)	3 (4,0)	2 (1,6)	4 (3,2)
Événements indésirables en dehors du site d'application n (%)				
Prurit	7 (9,0)	2 (2,7)	10 (8,0)	2 (1,6)
Nasopharyngite	7 (9,0)	5 (6,7)	7 (5,6)	6 (4,8)
Eczéma infecté	2 (2,6)	4 (5,3)	2 (1,6)	4 (3,2)

Les pourcentages de patients ayant eu un effet indésirable au site d'application ont été de 28,2 % dans le groupe tacrolimus et de 24 % dans le groupe excipient et, en dehors du site d'application, de 6,3 % dans le groupe tacrolimus et de 12,3 % dans le groupe excipient.

Les événements indésirables au site d'application les plus fréquemment observés ont été : prurit, folliculite, irritation, infection dont Herpès simplex et impétigo (voir tableau 2).

En dehors du site d'application, les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été : prurit, nasopharyngite et eczéma infecté (voir tableau 2).

La tolérance du tacrolimus n'a pas été évaluée au-delà de 12 mois de traitement.

➤ **Risque néoplasique**

Les études FG 506-06-40 et FG 506-06-41 n'ont pas fait apparaître de cas de cancers imputable au tacrolimus, cependant, un tel risque ne peut être exclu dans la mesure où des cas de tumeurs malignes, incluant des lymphomes cutanés ou d'autres types de lymphomes, et des cancers cutanés ont été observés chez des personnes ayant utilisé le tacrolimus après la mise sur le marché du médicament.

3.2.2. RCP : risque immunosuppresseur et néoplasique

Le RCP précise que le traitement par PROTOPIC peut être associé à un risque accru d'infections à herpès virus (dermatite à herpès simplex [eczéma herpeticum], herpès simplex [herpès labial], éruption varicelliforme de kaposi). En présence de ces infections, le rapport bénéfice/risque du traitement par PROTOPIC doit être évalué.

L'effet du traitement par PROTOPIC pommade sur le système immunitaire en développement de l'enfant, en particulier du jeune enfant, n'a pas encore été établi, et ceci doit être pris en compte lors de la prescription dans cette tranche d'âge.

Chez les patients transplantés, une exposition systémique prolongée à une forte immunosuppression, consécutive à l'administration systémique d'inhibiteurs de la calcineurine, est associée à un risque accru de développer des lymphomes et des lésions cutanées malignes. Chez des patients traités par PROTOPIC, des cas d'affections malignes, comprenant des lymphomes cutanés et autres types de lymphomes et des cancers cutanés, ont été rapportés. Chez les patients ayant une dermatite atopique traitée par PROTOPIC, il n'a pas été mis en évidence de taux sanguins significatifs de tacrolimus.

PROTOPIC pommade ne doit pas être appliqué sur des lésions considérées comme étant potentiellement malignes.

3.2.3. Données de pharmacovigilance

Le dernier rapport annuel international de pharmacovigilance couvrant la période du 1^{er} octobre 2008 au 31 mars 2009 n'a pas fait apparaître de signal nouveau en termes de tolérance.

3.2.4. Tolérance à long terme : résultats intermédiaires de l'étude APPLES

Le laboratoire a fourni les résultats intermédiaires à 5 ans d'une étude épidémiologique prospective, longitudinale sur 10 ans (fin des inclusions en 2014), mise en place à la demande de la FDA et de l'EMA (étude APPLES).

L'objectif de cette étude, qui devrait inclure environ 8 000 sujets d'ici 2014, est d'évaluer, dans des conditions réelles d'utilisation, la tolérance à long terme du tacrolimus pommade dosé à 0,03 % ou 0,1 % chez des enfants âgés de moins de 16 ans lors du traitement initial de la dermatite atopique, notamment la survenue de cancers cutanés ou systémiques (tels que des lymphomes).

Le rapport intermédiaire de novembre 2010 porte sur 5 872 patients, dont 1 342 pour l'Europe et 4 530 pour les Etats-Unis, inclus par 276 centres (21 pour la France). A cette date, 476 patients ont arrêté l'étude, principalement pour retrait de consentement, et la durée moyenne de suivi est de 1,5 patients-années.

Du fait d'un recul insuffisant, il n'est pas possible de conclure sur la tolérance à long terme du tacrolimus et le risque carcinogène à partir des résultats intermédiaires de cette étude.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance du tacrolimus en traitement d'entretien (2 applications par semaines pendant 12 mois) en relais du traitement d'une poussée par tacrolimus ont été comparées à celles de l'excipient de PROTOPIC (groupe placebo) dans deux études, randomisées, en double aveugle, chez des patients atteints de dermatite atopique légère à sévère, l'une chez l'adulte (à partir de 16 ans), l'autre chez l'enfant (2 à 15 ans).

En cas de survenue d'une poussée au cours du traitement d'entretien, les patients des deux groupes pouvaient recevoir du tacrolimus à raison de 2 applications par jour.

Des analyses ont été réalisées *a posteriori* sur les sous-groupes des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère (correspondant à l'indication de l'AMM) qui représentaient environ 2/3 des effectifs, soit 183 adultes (dont 155 analysés) et 166 enfants (dont 153 analysés). Ces analyses ont montré dans les deux études une supériorité du tacrolimus sur l'excipient pour le nombre de poussées de dermatite atopique « nécessitant une intervention thérapeutique substantielle » définies par un score IGA entre 3 et 5 et nécessitant à nouveau un traitement de 2 applications par jour de tacrolimus pendant au moins 7 jours. Le nombre médian de poussée « nécessitant une intervention thérapeutique substantielle » a été :

- chez l'adulte, de 1,0 dans le groupe tacrolimus versus 5,3 dans le groupe excipient soit une différence médiane de -3,1 poussées ($IC_{95\%} = [-4,7 ; -1,9]$).
- chez l'enfant, de 1,0 dans le groupe tacrolimus versus 2,9 dans le groupe excipient soit une différence médiane de -1,1 poussée ($IC_{95\%} = [-2,1 ; -0,3]$).

Dans ces analyses, le tacrolimus a également été supérieur à l'excipient de façon statistiquement significative sur l'ensemble des critères de jugement secondaires : délai de survenue de la 1^{ère} poussée « nécessitant une intervention thérapeutique substantielle », délai d'apparition de la 1^{ère} poussée (incluant les poussées ne nécessitant pas un traitement de 2 applications par jour de tacrolimus), nombre total de poussées au cours de la période de contrôle (incluant les poussées ne nécessitant pas un traitement de 2 applications par jour de tacrolimus), nombre de patients sans poussée « nécessitant une intervention thérapeutique substantielle », pourcentage de jours avec poussée « nécessitant une intervention thérapeutique substantielle ».

La Commission regrette l'absence de comparaison à un dermocorticoïde, ce qui aurait permis de mieux apprécier la quantité d'effet du tacrolimus en traitement d'entretien.

Les événements indésirables associés au traitement ont été principalement locaux chez l'adulte (42,5 % des patients du groupe tacrolimus versus 38,4 % du groupe excipient) et chez l'enfant, (28,2 % des patients du groupe tacrolimus versus 24 % dans le groupe excipient) : prurit, folliculite, irritation, infection, Herpès simplex et impétigo.

Des événements indésirables systémiques ont été observés chez 6,3 % des patients du groupe tacrolimus et 12,3 % de ceux du groupe excipient : nasopharyngite, infection à influenza, infection virale du tractus respiratoire, prurit, pyrexie et toux.

Ces effets indésirables ont été conformes à ceux attendus, cependant, on peut noter dans le groupe tacrolimus, par rapport au groupe excipient, une proportion plus importante d'impétigo chez l'enfant (7,7 % versus 2,7 %) et une proportion plus importante d'infections au site d'application chez l'adulte (6,3 % versus 2,7 %) ainsi que chez l'enfant (6,4 % versus 4,0 %).

La tolérance du tacrolimus n'a pas été évaluée dans des études cliniques au-delà de 12 mois.

Une étude épidémiologique prospective, longitudinale sur 10 ans (fin des inclusions en 2014), a été mise en place à la demande de la FDA et de l'EMA (étude APPLES). Son

objectif est d'évaluer, dans des conditions réelles d'utilisation, la tolérance à long terme du tacrolimus notamment la survenue de cancers cutanés ou systémiques (tels que des lymphomes), chez des enfants atteints de dermatite atopique, âgés de moins de 16 ans lors du traitement initial. Du fait d'un recul insuffisant à ce jour (1,5 patients-années de suivi en moyenne après 5 ans d'étude), il n'est pas possible de conclure sur la tolérance à long terme du tacrolimus et le risque carcinogène à partir des résultats intermédiaires de l'étude APPLES.

Les risques à long terme associés au traitement par PROTOPIC restent donc mal connus à ce jour.

4 ETUDE POST-INSCRIPTION

Une étude post-inscription a été demandée par la Commission de la transparence, dans son avis du 11/09/02 (une autre demande d'étude sur le risque carcinogène à long terme émane du CEPS et a été inscrite dans les avenants du 18/09/03 puis du 03/08/04).

Afin de pouvoir décrire les conditions d'utilisation de PROTOPIC, le laboratoire a réalisé une étude observationnelle, prospective, sur 565 patients (500 attendus) nouvellement traités par PROTOPIC, recrutés auprès de 135 dermatologues (140 prévus au protocole) et 5 pédiatres (20 prévus). Le protocole de cette étude a été validé par la Commission de transparence en mai 2007. Les détails de l'analyse de cette étude figurent en annexe de l'avis.

L'objectif principal de cette étude était de décrire l'usage de PROTOPIC en ambulatoire et d'évaluer l'impact du traitement sur la population rejointe.

Parmi les 565 patients inclus, 521 (92,4 %) ont consulté pour une dermatite atopique. Le SCORAD³ a été renseigné pour 313 patients (60 % des cas). A l'inclusion, la sévérité de la dermatite atopique était la suivante : forme légère : 7 patients (2,2 %), forme modérée : 158 patients (50,5 %) et DA sévère : 148 patients (47,3 %).

Le dosage de PROTOPIC à 0,1 % a été employé chez 90,2 % des patients adultes et a été prescrit chez 22,3 % des enfants dont 65 % avaient 12 ans ou plus. La posologie était de 2 applications par jour dans 93 % des cas.

PROTOPIC a été associé à un autre traitement dans 63,9 % des cas : cosmétiques, émoullients (31,5 %), dermocorticoïdes seuls ou associés (27,2 %). Par ailleurs, 21,9 % des patients avaient antérieurement des dermocorticoïdes tolérés et efficaces.

Le SCORAD total est passé de 44,9 à l'inclusion à 18,6 après 3 semaines ($p < 0,001$). Concernant la sévérité de la dermatite, il y a eu 2,2 % de formes légères à l'inclusion contre 49,6 % après 3 semaines, 50,5 % de formes modérées à l'inclusion contre 44,0 % après 3 semaines et 47,3 % de formes sévères à l'inclusion contre 6,4 % après 3 semaines.

La dermatite est réapparue après l'arrêt du traitement chez 55 % des patients, dans un délai moyen de 15 jours.

L'observance évaluée à 3 semaines montre que 82,4 % des patients ont déclaré avoir pris leur traitement tous les jours, 4,8 % un jour sur deux, 11,6 % de façon irrégulière et 1,2 % jamais.

³ Scorad (score de 0 à 103) : DA légère si Scorad < 15 / DA modérée si $15 \leq \text{Scorad} \leq 45$ / DA sévère si Scorad > 45

Conclusion :

Ces résultats obtenus dans les conditions réelles de pratique clinique confirment l'efficacité de PROTOPIC sur les lésions de dermatite atopique et en termes de qualité de vie, cependant, les rechutes sont fréquentes, apparaissant rapidement après l'arrêt du traitement. Par ailleurs, ces résultats mettent en évidence une prescription de PROTOPIC dans les formes sévères dans seulement 47,3 % des cas, chez des patients qui n'étaient pas en échec aux dermocorticoïdes dans 21,9 % des cas, en association avec un dermocorticoïde dans 27,2 % des cas. De plus le dosage à 0,1 %, réservé à l'adulte, a été prescrit chez 22,3 % des enfants, dont 65 % d'entre eux avaient 12 ans et plus.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire chronique, prurigineuse, récidivante, évoluant par poussées. Elle est souvent associée à des complications infectieuses. Les formes sévères récalcitrantes sont invalidantes et le retentissement sur la qualité de vie est important.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique et préventif pour retarder la survenue de nouvelles poussées.

Intérêt en termes de santé publique :

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.

En traitement préventif des poussées, les traitements émollients et les dermocorticoïdes sont recommandés en première intention.

Dans les essais présentés, chez les patients atteints de dermatite modérée à sévère, l'impact en termes de morbidité du traitement préventif des rechutes par PROTOPIC est modéré, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Cependant, cet impact dépendant largement des modalités d'utilisation de PROTOPIC et des traitements associés, ainsi que de l'observance du traitement, la transposabilité des résultats expérimentaux à la pratique clinique n'est pas assurée.

Par ailleurs, il subsiste un doute sur la tolérance à long terme, en particulier dans le cadre d'un traitement d'entretien.

Par conséquent, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité PROTOPIC utilisée en traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère.

Dans le cadre du traitement d'entretien préventif de nouvelles poussées, dans l'attente de données de tolérance à long terme (au moins 10 ans de suivi) sur le risque carcinogène, le rapport efficacité/effets indésirables du tacrolimus dans cette indication ne peut être apprécié.

La prévention des récurrences de la dermatite atopique repose sur l'application régulière d'émollients, les mesures d'hygiène, la suppression des facteurs irritant la peau et des facteurs allergiques, et l'éducation thérapeutique. La prévention des rechutes peut faire appel également aux dermocorticoïdes locaux en traitement intermittent (2 applications par semaine). Du fait de l'absence de comparaison à un traitement actif (dermocorticoïdes), des incertitudes sur la tolérance à long terme et des risques de mésusage ou de mauvaise observance mis en évidence dans une étude observationnelle,

les spécialités PROTOPIC n'ont actuellement pas de place dans la stratégie thérapeutique de la prévention des rechutes de dermatite atopique.

En conséquence, le service médical rendu par PROTOPIC 0,03 % chez l'enfant et l'adulte et par PROPOTOPIC 0,1 % chez l'adulte est insuffisant dans l'extension d'indication au traitement d'entretien de la dermatite atopique telle que libellé par l'AMM pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

5.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable 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.

ANNEXE
PROTOPIC (tacrolimus monohydrate)
Laboratoires Astellas Pharma
RESULTATS DEFINITIFS DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION
AVIS DU GROUPE ISPEP DU 08/04/2010

1. CONTEXTE

PROTOPIC (tacrolimus) est indiqué :

- pour la présentation) 0,1 %, dans le traitement de la dermatite atopique **modérée à sévère** de l'**adulte** en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels
- pour la présentation à 0,03 %, dans le traitement de la dermatite atopique **modérée à sévère** de l'**adulte** en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels et dans le traitement de la dermatite atopique **modérée à sévère** de l'**enfant** (2 ans et plus) qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels.

Les indications remboursées (cf. FIT, JO du 08/08/2008) sont limitées aux formes sévères de la maladie⁴.

Dans la Fiche d'Intérêt Thérapeutique, la dermatite atopique sévère est définie comme une dermatite atopique dégradant la qualité de vie (prurit, troubles du sommeil, retentissement social) et cédant incomplètement à un traitement conventionnel bien conduit, récidivant rapidement (< 10 jours).

PROTOPIC ne peut être prescrit que par les dermatologues et les médecins ayant une large expérience des traitements immunomodulateurs de la dermatite atopique.

Il s'agit d'un médicament d'exception, remboursé à hauteur de 35 %.

Pour cette spécialité, une étude a été demandée par la Commission de la transparence (dans son avis du 11/09/02). Une autre demande d'étude émane du CEPS (avenants du 18/09/03 puis du 03/08/04). Les libellés sont :

- Avis de la Commission de la transparence du 11/09/02

« La Commission devra être informée régulièrement des résultats des études menées par la firme à la demande de l'agence européenne:

- l'effet de tacrolimus sur l'immunité cellulaire
- la tolérance (infections et cancer cutanés et systémiques)
- des données sur l'utilisation chez l'enfant avant l'âge de 2 ans.

La Commission souhaite des données complémentaires concernant:

⁴ **Indications remboursées :**

Présentation à 0,1 % : Traitement de la dermatite atopique **sévère** de l'adulte en cas de résistance ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

Présentation à 0,03 % :

- Traitement de la dermatite atopique **sévère** de l'adulte en cas de résistance ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.
- Traitement de la dermatite atopique **sévère** de l'enfant (2 ans et plus) en cas de résistance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

- l'efficacité, à l'arrêt du traitement, en cas de surinfection
- l'effet du tacrolimus sur la réponse vaccinale chez l'enfant. »

Le dossier sera réexaminé dans un délai d'un an. **A cette occasion la firme devra fournir les données sur les conditions d'utilisation des spécialités tacrolimus (PROTOPIC 0,03 % - 0,1 %).**

- Avenants CEPS du 18/09/03 et du 03/08/04

« Le laboratoire s'engage à étudier le risque carcinogène à long terme (6 ans) de PROTOPIC en recueillant et évaluant l'ensemble des observations de cancers observés dans la population française traitée ou ayant été traitée par PROTOPIC. »

Afin de pouvoir décrire les conditions d'utilisation de PROTOPIC, le laboratoire a réalisé une étude observationnelle, prospective, sur 565 patients (500 attendus) nouvellement traités par PROTOPIC, recrutés auprès de 135 dermatologues (140 prévus au protocole) et 5 pédiatres (20 prévus). Le protocole de cette étude a été validé par la Commission en mai 2007,

L'objectif principal de cette étude était de décrire l'usage de PROTOPIC en ambulatoire et d'évaluer l'impact du traitement sur la population rejointe.

2. PRINCIPAUX RESULTATS PRESENTES

2.1. Commentaires méthodologiques

La participation marginale des pédiatres est liée au fait que les prescriptions sont essentiellement réalisées par les dermatologues.

La représentativité des dermatologues est acceptable (cf. paragraphe 2.2). La surreprésentation de médecins exerçant dans les villes de plus de 5000 à 100000 habitants et dans le bassin parisien ne semble pas être de nature à modifier les résultats de cette étude.

Afin de pouvoir exploiter au mieux ces résultats, des informations complémentaires ont été demandées au laboratoire, en avril 2010, sur la représentativité des patients traités par PROTOPIC, la fréquence des données manquantes, le bon usage de cette spécialité et l'évolution des patients traités (une comparaison de l'efficacité du tacrolimus en fonction du stade de sévérité de la dermatite atopique, de son ancienneté et des traitements concomitants suivis, en particulier les dermocorticoïdes, au mieux, une analyse multivariée devait être menée).

Suite à cette demande, le laboratoire a fourni des compléments d'informations sur les trois premiers points (courrier du 08 octobre 2010), mais n'a pas mené les analyses complémentaires demandées sur l'efficacité.

La représentativité des patients n'est pas optimale (cf. paragraphe 2.3).

Il est regrettable que le taux de données manquantes, sur le SCORAD notamment (où pour 208 patients sur 521, les valeurs n'étaient pas renseignées), soit important, notamment du fait que pour un pourcentage non négligeable de patients (36 %), l'évaluation à 3 semaines n'a pas pu se faire lors d'une consultation mais seulement par entretien téléphonique au cours duquel l'évaluation du SCORAD n'était pas applicable (point prévu au protocole).

Par ailleurs, il faut noter que des patients ont été exclus de l'étude : 6 car ils étaient traités par PROTOPIC pour une autre pathologie qu'une dermatite atopique et 4 pour mauvaise adhésion thérapeutique.

2.2. Description des médecins

Les 135 dermatologues actifs sont majoritairement des femmes, de moins de 50 ans. Près de 56 % exercent en cabinet de groupe et la moitié uniquement en libéral.

Les dermatologues actifs sont représentatifs de l'ensemble des dermatologues français (en termes d'âge, de sexe, de mode et de type d'exercice), sauf en ce qui concerne l'environnement du cabinet et la région d'exercice : les médecins exerçant dans les villes de plus de 5000 à 100000 habitants et dans le bassin parisien sont surreprésentés dans l'étude.

2.3. Motifs de non-inclusion

Au total, 210 patients non pas été inclus dans la cohorte. Les motifs de non-inclusion sont les suivants :

- Dossier d'inclusion non disponible (18,1 %)
- Impossibilité de suivi (11,9 %),
- Patient inapte à répondre aux questions (9,8 %)
- Patient déjà traité par PROTOPIC (9,8 %)
- Hors AMM⁵ (3,1 %, n = 6)
- Mauvaise adhésion au traitement (2,1 %, n = 4)
- Peu de lésions (1,6 %, n = 3)
- Patient < 16 ans (0,3 %, n = 1)

2.4. Etude de la représentativité des patients : Comparaison des patients de la cohorte (N = 565) par rapport aux patients du registre traités par tacrolimus (N = 210)

Dans la cohorte, les patients habitant le bassin parisien sont sur-représentés par rapport aux régions Méditerranée, Centre-Est et Nord.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative sur le sexe et l'âge des patients ainsi que sur l'importance (nombre d'habitants) de la ville de résidence des patients.

En moyenne, la DA des patients de la cohorte est plus ancienne (15,2 ans vs 11,1 ans), le nombre d'épisodes de poussées de DA par an est plus important (7,4 vs 5,3), le nombre de localisations est plus important (3,2 vs 2,7), est la forme de DA est plus sévère (Scorad 44,9 vs 13,9).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur l'efficacité et la tolérance des dermocorticoïdes antérieurement prescrits.

2.5. Description des patients à l'inclusion

Au total, 565 patients ont été inclus dans l'étude entre le 26/09/2007 et le 26/06/2008, dont 553 par les dermatologues et 12 par les pédiatres.

L'âge moyen des patients inclus est de 27 ans (médiane = 23 ans) et 29,4 % des patients sont des enfants (n = 166), dont 3 ont moins de 2 ans lors de la mise sous PROTOPIC. Les patients inclus sont le plus souvent de sexe féminin (60,5 %).

Parmi les 565 patients inclus, 521 (92,4 %) ont consulté pour dermatite atopique (DA). Pour les autres patients (7,6 %), le motif de consultation est lié le plus souvent (74 %) à une autre forme d'eczéma.

L'âge moyen de début de la dermatite atopique est de 11 ans (médiane = 2,4 ans) et pour près d'un quart des patients, elle a débuté autour de l'âge de 3 mois ou autour de l'adolescence. L'ancienneté moyenne de la DA est de 15 ans. Près de la moitié des patients (46,1 %) sont suivis depuis moins de 6 mois par le dermatologue les ayant inclus dans l'étude, 8,9 % depuis 6 à 12 mois et 44,1 % depuis plus de 12 mois.

En moyenne, les patients présentent 7 épisodes de DA par an. Pour 73 % des patients, des facteurs déclenchants sont connus : les principaux sont le stress (51 %), le temps froid et sec (41 %) et, moins fréquemment, le contact avec la laine (19,4 %), les acariens (18 %), le pollen (16,7 %), les poils d'animaux (14,6 %), certains aliments (10,6 %)...

⁵ Absence de DA

La dernière crise de DA est survenue en moyenne 5,5 mois avant l'inclusion (médiane = 3).

Concernant la crise en cours, elle a débuté depuis 2 mois en moyenne. Les localisations les plus fréquentes sont les membres inférieurs (74 %), le tronc (63 %), la tête (61 %) et les membres supérieurs (47 %) et les pieds (41 %). A contrario, moins de 20 % des patients présentent des lésions du cuir chevelu ou des mains. Les patients présentent en moyenne 3 localisations.

Le SCORAD mesure la sévérité de la DA⁶. Il a été renseigné pour 313 patients (60 % des cas). La répartition de la sévérité de la DA à l'inclusion était la suivante : DA légère : 7 patients (2,2 %), DA modérée : 158 patients (50,5 %) et DA sévère : 148 patients (47,3 %).

Les données sur la qualité de vie ne sont pas exploitables car elles portent sur l'ensemble des patients inclus (N = 565), alors que 521 patients avaient effectivement une dermatite atopique.

Plus de 68 % des patients présentent des antécédents familiaux d'atopie, plus de la moitié ont d'autres formes d'atopie (rhinite allergique et asthme notamment) et 13 % sont atteints d'une autre pathologie dermatologique, l'acné le plus souvent.

2.6. Conditions d'utilisation de PROTOPIC

Les premiers résultats montrent que :

- Le dosage à 0,1 % est employé pour 90,2 % des patients adultes
- Alors qu'il est seulement indiqué chez l'adulte, le dosage à 0,1 % a été prescrit chez 22,3 % des enfants dont 65 % avaient 12 ans ou plus.
- La posologie est de 2 applications par jour dans 93 % des cas.
- PROTOPIC est associé à un autre traitement dans 63,9 % des cas :
 - o 27,2 % dermocorticoïdes seuls ou associés (dont 18,6 % ont une tolérance et une efficacité aux dermocorticoïdes antérieures satisfaisantes)
 - o 31,5 % cosmétiques, émollients
- Par ailleurs, 21,9 % des patients avaient antérieurement des dermocorticoïdes tolérés et efficaces.

Suite à la demande du groupe ISPEP, le laboratoire a fourni une analyse complémentaire synthétique sur le bon usage de PROTOPIC.

Les critères de bon usage étaient les suivants :

- prescription pour le traitement de dermatite atopique (DA)
- DA modérée à sévère
- Intolérance et/ou inefficacité des dermocorticoïdes

Pour les enfants de moins de 16 ans, deux critères de bon usage ont été ajoutés :

- âge supérieur à 2 ans
- dosage du PROTOPIC à 0,03 %

Les données étaient disponibles pour 54 % des adultes (N = 216 sur 399 patients adultes inclus dans la cohorte) et pour 64 % des enfants (n = 106 sur 166 enfants inclus).

Chez ces patients, l'ensemble des critères de bon usage de PROTOPIC sont présents chez 67 % des adultes et 68 % des enfants.

2.7. Suivi des patients traités par PROTOPIC

En termes de données disponibles lors du suivi, 95 % des patients ont eu un suivi à 3 semaines (381 patients au cabinet et 124 par téléphone) et 81 % (n = 457) ont eu un suivi à 12 semaines.

La comparaison entre patients suivis et non suivis à 12 semaines montre une différence statistiquement significative en termes de sexe (les hommes sont sous-représentés : 36,8 % vs 50,9 %) et des différences à la limite de la significativité en termes d'ancienneté de la DA (14,1 ans vs 16,7 ans, p = 0,06). En revanche, il n'y a pas de différence sur l'âge, le nombre

⁶ Scorad (score de 0 à 103) : DA légère si Scorad < 15 / DA modérée si 15 ≤ Scorad ≤ 45 / DA sévère si Scorad > 45

d'épisodes et l'effet sur la qualité de vie.

À 3 semaines, 70 % des patients ont une nouvelle prescription de PROTOPIC selon les mêmes modalités, le plus souvent, que pour la primoprescription, mais :

- 57 % des adultes et 61 % des enfants ont une diminution du nombre d'applications
- 7 enfants ont une augmentation du dosage à 0,1 %

On peut également noter une association toujours fréquente aux dermocorticoïdes.

Le Scorad total est passé de 44,9 à l'inclusion à 18,6 à 3 semaines ($p < 0,001$)

Concernant la sévérité de la dermatite, il y a eu 2,2 % de formes légères à l'inclusion contre 49,6 % après 3 semaines, 50,5 % de formes modérées à l'inclusion contre 44,0 % après 3 semaines et 47,3 % de formes sévères à l'inclusion contre 6,4 % après 3 semaines.

L'effet de la DA sur la qualité de vie montre une amélioration dans toutes les tranches d'âges :

- Chez les enfants d'âge >4 ans, le score était de 8,9 à l'inclusion contre 5,5 à 3 semaines et 4 à 12 semaines ;
- Chez les enfants de 4 à 16 ans, les scores ont été respectivement de 8,1, 3,6 et 2,8 ;
- Et chez les patients de plus de 16 ans, de 9,4, 4,7 et 3,4,

La dermatite est réapparue après l'arrêt du traitement chez 55 % des patients, dans un délai moyen de 15 jours.

Un arrêt prématuré du traitement a été notifié chez 25,9 % des patients ; les principaux motifs justifiant cet arrêt étaient : guérison (41 %), intolérance (23 %), inefficacité (13 %), traitement contraignant (2,9 %), autre (15,2 %).

L'observance a été mesurée à 3 semaines : 82,4 % des patients déclarent avoir pris leur traitement tous les jours, 4,8 % 1 jour sur 2, 11,6 % de façon irrégulière et 1,2 % jamais.

Comparaison, parmi les patients éligibles au tacrolimus, des patients recevant du tacrolimus à ceux n'en recevant pas

Pour cette étude, 358 patients ont été inclus dans le registre : 210 patients traités par tacrolimus (TAC) et 148 non traités par TAC. Ces deux sous-populations ont été comparées entre-elles : les patients traités par TAC habitent plus souvent en région Nord, Ouest et Centre-Est que les patients non traités par TAC. Ils ont présenté un nombre annuel d'épisodes de DA plus important (52,8 % ont eu 4 épisodes ou plus par an vs 25,9 % des patients non traités par TAC), ont une DA plus sévère sur l'EVA ($5,9 \pm 2,2$ vs $4,8 \pm 2,3$). Ils ont également un retentissement plus important de leur DA sur l'EVA ($5,5 \pm 2,4$ vs $4,5 \pm 2,2$) et l'intensité de leur plainte spontanée est plus importante ($3,9 \pm 1,7$ vs $3,1 \pm 1,6$). Par ailleurs, les localisations des lésions semblent différentes (plus de lésions au niveau du cuir chevelu et de la tête notamment, chez les patients ayant reçu de TAC et plus de localisations au niveau des membres chez les patients n'ayant pas reçu de TAC).

En ce qui concerne les dermocorticoïdes, l'efficacité de ce traitement a été jugée très satisfaisante ou satisfaisante chez 26,9 % des patients ayant reçu du TAC vs 70,3 % des patients n'ayant pas reçu du TAC, la tolérance a été moins bonne chez les patients traités par TAC (elle a été jugée au moins satisfaisante chez 67,3 % des patients traités par TAC vs 89,1 % des patients non traités par TAC). Enfin, le traitement avant la consultation était différent entre ces deux sous-population : Parmi les patients non traités par TAC, 87,2 % recevaient antérieurement des corticoïdes et 20,3 % des émoullients (ces pourcentages sont respectivement de 9 % et de 5,2 % chez les patients ayant reçu du TAC).

En revanche, il n'existe pas de différence statistiquement significative sur les critères socio-démographiques (sexe, âge) et sur l'ancienneté de la maladie.

3. CONCLUSION

De manière générale, la présentation des résultats est assez claire.

Au vu des premières données, en termes de conditions d'utilisation de PROTOPIC, l'indication de l'AMM (DA modérée à sévère) et la posologie sont largement respectées. En revanche, il peut être noté que :

- Plus de 20 % des patients traités par PROTOPIC avaient eu un traitement antérieur par dermocorticoïdes toléré et efficace ;
- PROTOPIC est souvent associé à un traitement par dermocorticoïdes ;
- le dosage à 0,1 %, réservé à l'adulte, a été prescrit chez 22,3 % des enfants dont 65 % avaient 12 ans ou plus.

Sur l'ensemble des paramètres étudiés et chez les patients pour lesquels les données sont disponibles, l'ensemble des critères de bon usage de PROTOPIC sont présents chez 67 % des adultes et 68 % des enfants.

L'évolution à 3 semaines des patients traités a été globalement favorable mais la dermatite est réapparue après l'arrêt du traitement chez plus de la moitié des patients, dans un délai moyen de 15 jours, et l'observance au traitement a diminué avec le temps.

En l'absence des analyses complémentaires sur l'efficacité, il n'est pas possible de conclure sur l'impact réel de PROTOPIC sur l'évolution des patients traités, du fait notamment d'une association fréquente aux cosmétiques, émollients et également aux dermocorticoïdes.