

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 20 JUILLET 2022

Tacrolimus monohydrate
PROTOPIC 0,1 % et 0,03 %, pommade

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des poussées de la dermatite atopique sévère de l'adulte, de l'adolescent à partir de 16 ans et de l'enfant à partir de 2 ans, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

Avis défavorable au remboursement dans :

- le traitement des poussées de la dermatite atopique modérée de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes ;

- le 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).

► Quel progrès ?

Dans la nouvelle indication remboursable chez l'enfant de 2 à 15 ans dans le traitement des poussées : pas de progrès par rapport aux dermocorticoïdes.

Dans les autres indications : maintien de l'avis précédent.

▮ Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif de la prise en charge de la dermatite atopique est globalement d'améliorer la qualité de vie des patients en traitant les lésions cutanées, en prévenant le risque de surinfection lors des poussées, de rechutes précoces et de xérodermie. Il convient de traiter tous les patients hors poussées inflammatoires par des mesures adjuvantes (hygiène, émollients) et de traiter précocement les rechutes.

Prise en charge chez l'adulte et l'adolescent (16 ans et plus)

Chez l'adulte, le traitement des poussées de dermatite atopique (DA) repose dans un premier temps, sur les dermocorticoïdes, très efficaces à court terme et bien tolérés, bien que l'adhésion au traitement soit perfectible compte tenu de la corticophobie des patients, et en cas d'échec/contre-indication aux dermocorticoïdes, un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus monohydrate). En cas d'échec, on peut avoir recours à la technique du « wet wrapping ».

La photothérapie est principalement recommandée dans la prise en charge de la phase chronique mais peut être utilisée en deuxième ligne dans les poussées aiguës en cas d'échec des traitements locaux bien que son accessibilité limite son utilisation.

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). Le tacrolimus a une AMM dans les formes modérées à sévères récurrentes en échec des dermocorticoïdes, toutefois la Commission de la Transparence a considéré que son service médical rendu était insuffisant dans cette indication compte tenu de l'absence de comparaison à un traitement actif (dermocorticoïdes), des incertitudes sur la tolérance à long terme (notamment les risques de lymphomes et de cancers cutanés) et des risques de mésusage ou de mauvaise observance (avis du 22 mai 2019).

Les traitements systémiques sont réservés aux DA chroniques, sévères et résistantes aux dermocorticoïdes ou à la photothérapie. Le choix du traitement systémique dépend de différents facteurs, notamment les comorbidités, l'âge, l'expérience clinique ou un éventuel désir de grossesse.

On dispose actuellement de traitements systémiques non-biologiques, parmi lesquels la ciclosporine utilisée en première intention, et des immunosuppresseurs utilisés hors-AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil et azathioprine). Leur utilisation doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance défavorable à long terme.

On dispose également de deux traitements biologiques anti-interleukines administrés par voie sous-cutanée, le dupilumab (anti-IL4 et anti-IL13) et le tralokinumab (anti-IL13), et de trois inhibiteurs de janus kinase administrés par voie orale, le baricitinib (anti-JAK 1 et 2), l'upadacitinib (anti JAK1 et JAK1/3) et l'abrocitinib (anti-JAK 1). Ces traitements sont recommandés par la Commission de la Transparence en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

L'alitrétinoïne, un rétinoïde systémique, a une AMM uniquement dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains après échec des dermocorticoïdes puissants.

Prise en charge chez l'enfant et l'adolescent (2 à 15 ans)

Chez l'enfant et l'adolescent, la prise en charge des poussées aiguës de DA repose dans un premier temps, comme chez l'adulte, sur l'utilisation des dermocorticoïdes, éventuellement avec recours à la technique du « wet wrapping ». Bien que le tacrolimus ait une AMM et soit recommandé dans cette tranche d'âge en cas d'échec ou d'intolérance des dermocorticoïdes, la Commission de la Transparence a considéré que son service médical rendu était insuffisant dans le traitement des poussées de même que dans la prévention des rechutes dans les formes récurrentes (avis du 22/05/2019).

La photothérapie est utilisée de façon très marginale dans la population pédiatrique.

La ciclosporine, en cas d'échec des traitements topiques, est limitée dans son AMM aux patients de 16 ans et plus. D'autres immunosuppresseurs systémiques tels que le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil sont proposés, cependant, leur utilisation est hors AMM et doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance à long terme défavorable.

Le dupilumab (à partir de 6 ans) et l'upadacitinib (à partir de 12 ans) peuvent être utilisés chez l'enfant et l'adolescent ayant une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique.

Place de PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) dans la stratégie thérapeutique :

Dans la mesure où les risques de lymphomes et de cancers cutanés après une exposition cutanée par tacrolimus n'ont pas été confirmés par les données de pharmacovigilance et des résultats des études de tolérance post-AMM mais étant donné que ces risques ne peuvent être complètement écartés en raison des nombreux biais dans les études, notamment le biais protopathique, la Commission considère que :

► Traitement des poussées :

Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans, PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) est un traitement de seconde intention uniquement dans les formes sévères, en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. Le tacrolimus revêt un intérêt dans les formes sévères de l'adulte réfractaires aux dermocorticoïdes peu étendues, principalement sur le visage et le cou.

Le traitement par tacrolimus ne peut être instauré qu'après optimisation de la corticothérapie et, chez l'enfant notamment, il convient de tenir compte du risque de réactions locales (irritations, brûlures), du risque de passage systémique accru en cas d'altération de la barrière cutanée ou d'occlusion et de la forme pommade qui rend difficile l'habillement.

Il est recommandé d'utiliser PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) à la dose efficace la plus faible possible, en limitant la fréquence d'usage et en limitant son utilisation dans la durée, selon l'évaluation clinique faite par le médecin.

Les enfants (2 ans et plus) doivent utiliser le plus faible dosage PROTOPIC 0,03 %, pommade. 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.

► Traitement d'entretien :

PROTOPIC (tacrolimus monohydrate), n'a pas de place dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique dans la prévention des rechutes dans les formes récurrentes.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr