

AVIS DE LA COMMISSION

11 septembre 2002

PROTOPIC 0,03 %, pommade, tube de 30 g
PROTOPIC 0,1 %, pommade, tube de 30 g

Laboratoires FUJISAWA

tacrolimus monohydrate

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Prescription réservée aux dermatologues et aux pédiatres.

Date de l'AMM : 28 février 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

tacrolimus monohydrate

1.2. Originalité

Ce principe actif connu est exploité sous forme orale et injectable dans la prévention et le traitement du rejet de greffe.

Il est le représentant d'une nouvelle classe de médicament topique dans le traitement de la dermatite atopique .

1.3. Indications

Présentation à 0,1%

Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels.

Présentation à 0,03%

Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels.

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.

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

1.4. Posologie

Appliquer en couche mince sur toutes les surfaces à traiter. La pommade peut être appliquée 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.

Chaque zone affectée sera traitée jusqu'à la disparition des lésions, puis le traitement sera arrêté.

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.

Protopic peut être utilisé en cures courtes ou en traitement au long cours intermittent.

Utilisation chez l'adulte (16 ans et plus)

Le traitement doit être débuté avec Protopic 0,1 % deux fois par jour pendant au maximum trois semaines. Passer ensuite à Protopic 0,03 % deux fois par jour. Une tentative peut être faite de réduire la fréquence des applications si l'état clinique le permet. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à guérison des lésions.

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.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

D	:	Médicaments dermatologiques
11	:	Autres préparations dermatologiques
A	:	Autres préparations dermatologiques
X	:	Autres médicaments dermatologiques
14	:	Tacrolimus

2.2 Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicament de comparaison

Il n'existe pas de médicament directement comparable.

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

2.3.1 Traitement local :

dermocorticoïdes (indiqués en première intention)

2.3.2 Traitements systémiques :

-Enfant : corticothérapie orale

-Adulte : corticothérapie orale – photothérapie (non médicamenteuse) 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

Chez l'adulte :

- 1 étude versus butyrate d'hydrocortisone 0,1% pendant 21 jours chez 570 patients (N=384 dans le groupe tacrolimus)
- 1 étude ouverte non comparative d'une durée moyenne de 159 jours chez 246 patients et de 317 jours chez 68 patients, évaluant la tolérance.

Chez l'enfant :

- 1 étude versus acétate d'hydrocortisone pendant 3 semaines chez 560 patients (375 dans le groupe tacrolimus)
- 1 étude comparant 2 modes d'administration chez 624 enfants (1 application/jour versus 2 applications/jour)
- 1 étude ouverte non comparative d'une durée moyenne de 279 j chez 255 patients, évaluant la tolérance de tacrolimus 0,1%.

3.1 Efficacité

Résultats des études versus un dermocorticoï de (traitement à 2 applications par jour) :

Critère de jugement : score mEASI (EASI modifié) = score EASI (extension et sévérité de l'eczéma) + score de prurit.
(les valeurs les + basses correspondent à l'amélioration la plus importante)

- Adulte

Evolution du score mEASI à J 21 versus J 1

	butyrate d'hydrocortisone (N = 186)	tacrolimus	
		0,03 % (N = 193)	0,1 % (N = 191)
Médiane des aires sous la courbe (AUC) moyennes du score mEASI (exprimée en pourcentage par rapport à J1)	36,1	47,0	36,5

- Enfant

Evolution du score mEASI à J 21 versus J 1

	Acétate d'hydrocortisone (N = 185)	tacrolimus	
		0,03 % (N = 189)	0,1 % (N = 186)
Médiane des aires sous la courbe (AUC) moyennes du score mEASI (exprimée en pourcentage par rapport à J1)	64,0	44,8 (S)	39,8 (S)

Conclusion :

Chez l'adulte : l'efficacité du tacrolimus à 0,1% est comparable à celle de l'hydrocortisone butyrate, un dermocorticoï de d'activité forte.

Chez l'enfant : l'efficacité du tacrolimus à 0,03% est supérieure à celle de **l'hydrocortisone acétate, un dermocorticoï de d'activité faible dont le niveau du service médical rendu est insuffisant pour justifier sa prise en charge.**

Effets indésirables

Environ 50 % des patients ont présenté des irritations cutanées au site d'application. Les sensations de brûlure, prurit et érythème ont été très fréquentes : habituellement de sévérité moyenne à modérée et régressant dans la semaine suivant le début du traitement.

Une augmentation de la sensibilité cutanée et des sensations de picotement ont été rapportées fréquemment.

Les folliculites, acné, herpes simplex (herpès, herpès labial, eczema herpeticum [éruption varicelliforme de Kaposi]) ont été fréquents.

En présence d'infections herpétiques, le rapport bénéfice/ risque du traitement doit être évalué.

Une augmentation des intolérances à l'alcool (rougeur du visage ou irritation de la peau après consommation de boisson alcoolisée) a été rapportée fréquemment.

Pendant toute la durée du traitement, il est nécessaire de réduire l'exposition de la peau au soleil et d'éviter l'exposition aux UVA et UVB en cas d'association aux psoralènes.

De rares cas de lymphoadénopathies (0,8%) ont été observés au cours des essais cliniques (l'étiologie de toute lymphoadénopathie persistante doit être recherchée).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

La dermatite atopique est une dermatose prurigineuse chronique, fréquente, récidivante qui outre ses répercussions psycho-sociales, peut entraîner des surinfections cutanées.

Efficacité:

- Les critères d'inclusion des patients dans les études présentées ne correspondent pas à ceux de l'indication: (réponse inadéquate ou intolérance aux traitements conventionnels)
- le comparateur dans l'étude chez l'enfant, est un dermocorticoïde d'activité faible. Les résultats ne permettent pas d'exclure une réponse favorable à un dermocorticoïde d'activité plus forte.
- 15 jours après l'arrêt du traitement, environ 50% des patients récidivent
- l'efficacité n'a pas été évaluée en cas de surinfection.

Tolérance:

- l'effet du traitement sur le système immunitaire n'a pas été établi. Le risque d'infections ou de cancers cutanés liés à une immunosuppression locale est inconnu au-delà de 2 ans de traitement.
- la tolérance n'a pas été évaluée en cas de surinfection

le rapport efficacité/effets indésirables est :

- faible chez l'enfant
- modéré chez l'adulte.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Il s'agit d'un traitement de deuxième intention.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par cette spécialité est :

- faible chez l'enfant
- modéré chez l'adulte.
-

4.2 Amélioration du service médical rendu

Dans le dossier clinique présenté, concernant des patients traités en première intention (seules données dont dispose la Commission), tacrolimus (PROTOPIC 0,1%-0,03%) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux dermocorticoïdes locaux (indication hors AMM).

Dans le cadre des indications de tacrolimus (PROTOPIC 0,1%-0,03%), la Commission ne dispose d'aucune donnée permettant de qualifier le niveau d'amélioration du service médical rendu.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'enfant (2 ans et plus) et de l'adulte, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels bien conduits, tacrolimus (PROTOPIC 0,1%-0,03%) peut être une alternative à ces traitements.

Population cible

Environ :

- 5% à 7% des enfants de plus de 2 ans soit 500 000 à 750 000 enfants
- 1% des adultes soit 450 000 adultes.

souffrent d'une dermatite atopique.

50% à 60% de ces malades sont atteints d'une forme modérée et sévère de la maladie.

Le pourcentage de ces malades présentant une réponse inadéquate aux traitements conventionnels ne peut être précisé faute de données épidémiologiques. Elle est estimée à 10% des enfants et 20% des adultes selon les données fournies par la firme.

La population cible est de l'ordre de 31 000 chez l'enfant et 54 000 chez l'adulte.

4.3 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable 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.

Un statut de médicament d'exception est proposé.

Dans ce cas une fiche d'information thérapeutique précisant les critères permettant d'identifier les patients relevant des indications retenues et les modalités de prescription et de suivi serait établie.

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:

- 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% - 1%).

4.3.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.3.2 Taux de remboursement : 35 %