



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DEFINITIF

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.

► 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'habillage.

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.

Motif de l'examen	Réévaluation
Indications concernées	PROTOPIC 0,1 % (tacrolimus monohydrate) pommade est indiqué chez les adultes et les adolescents (16 ans et plus). <u>Traitement des poussées</u> <i>Adultes et adolescents (16 ans et plus)</i> 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. <u>Traitement d'entretien</u> Traitement 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 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). PROTOPIC 0,03 % (tacrolimus monohydrate) pommade est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans. <u>Traitement des poussées</u> <i>Adultes et adolescents (16 ans et plus)</i> 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. <i>Enfants (2 ans et plus)</i> 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. <u>Traitement d'entretien</u> Traitement 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).
SMR	<u>Traitement des poussées</u> Chez l'adulte, l'adolescent (à partir de 16 ans) et l'enfant à partir de 2 ans, dans le traitement des poussées de la dermatite atopique modérée à sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes : ▪ FAIBLE dans le traitement des formes sévères. ▪ INSUFFISANT dans le traitement des formes modérées. <u>Traitement d'entretien</u> INSUFFISANT dans le traitement 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 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).
ASMR	<u>Dans la nouvelle indication remboursable chez l'enfant et l'adolescent (2 à 15 ans) dans le traitement des poussées :</u> Compte tenu de : ▪ de l'efficacité du tacrolimus similaire à celle des dermocorticoïdes forts après échec aux traitements conventionnels comportant des dermocorticoïdes, ▪ du profil de tolérance, notamment :

	- le risque de cancers cutanés et de lymphomes qui n'a pas été confirmé dans les études de tolérance post-AMM mais qui ne peut être complètement écarté compte tenu des nombreux biais dans les études, - le risque de réactions locales (irritations, brûlures) et de passage systémique accru en cas d'altération de la barrière cutanée ou d'occlusion, ▪ de la forme pommade qui rend difficile l'habillage, ▪ et par conséquent de l'intérêt limité du tacrolimus (surface des lésions peu étendues, visage, courte durée de traitement et limitation de la fréquence d'utilisation), PROTOPIC (tacrolimus monohydrate), pommade, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux dermocorticoïdes chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 15 ans ayant une dermatite atopique sévère qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. Dans les autres indications : maintien de l'avis précédent.
ISP	PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans la mesure où les risques de lymphomes et de cancers cutanés après une exposition cutanée au tacrolimus monohydrate 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 désormais 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 <u>uniquement dans les formes sévères</u>, 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 topique 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'habillage. 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. ▪ Traitement d'entretien PROTOPIC (tacrolimus monohydrate), <u>n'a pas de place dans le traitement d'entretien</u> de la dermatite atopique dans les formes récurrentes.
Population cible	<u>Traitement des poussées</u> Inchangée chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans, depuis sa dernière évaluation. Chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 15 ans : au moins 23 500 enfants. <u>Traitement d'entretien</u> Sans objet.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation des spécialités PROTOPIC 0,1 % et 0,03 % (tacrolimus monohydraté), pommade, dans le traitement la dermatite atopique modérée à sévère chez l'enfant (à partir de 2 ans), l'adolescent et l'adulte, soit en traitement des poussées, soit en traitement d'entretien (voir le libellé complet dans le paragraphe 02 Indications). Cette demande repose principalement sur les résultats définitifs des études post-AMM de tolérance (PASS) APPLES et JOELLE, conformément à la demande de la Commission de la Transparence dans ses précédentes évaluations (voir chapitre 06 Rappel des précédentes évaluations).

Pour rappel, la Commission de la Transparence avait initialement conclu, dans son avis du 11 septembre 2002, à :

- un **SMR modéré** dans le traitement de la **DA modérée à sévère de l'adulte** en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels.
- un **SMR faible** chez l'enfant âgé de 2 à 15 ans dans le traitement de la **dermatite atopique (DA) modérée à sévère**, qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels (dermocorticoïdes).

Depuis l'inscription, la Commission a procédé à 4 réévaluations de PROTOPIC (tacrolimus monohydraté) dans le cadre des renouvellements d'inscription quinquennaux (en 2008, 2013 et 2019) et a examiné en 2011 une demande d'extension d'indication dans le traitement d'entretien :

- En 2008, dans le traitement des poussées de la DA, la Commission a conclu, :
 - chez l'adulte, à un **SMR modéré uniquement dans les formes sévères** (insuffisant dans les formes modérées), en raison de la faible fréquence d'échec aux dermocorticoïdes, de la démonstration d'une légère supériorité du tacrolimus par rapport à dermocorticoïde fort chez des patients ayant insuffisamment répondu aux traitements standards, dont les dermocorticoïdes, mais du risque de cancers cutanés ;
 - chez l'enfant, à un **SMR faible dans les formes sévères** (insuffisant dans les formes modérées) en raison de la faible fréquence d'échec aux dermocorticoïdes, de l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport à un dermocorticoïde fort chez des patients ayant insuffisamment répondu aux traitements standard, dont les dermocorticoïdes, de la formulation pommade difficile chez l'enfant et de réactions locales de type brûlure et prurit au site d'application.
- En 2013, dans le traitement des poussées de la DA, le risque de cancers cutanés et de lymphomes n'ayant pas été écarté, la Commission a conclu :
 - chez l'adulte et l'adolescent, à un **SMR faible dans les formes sévères** et un **SMR insuffisant dans les formes modérées** ;
 - chez l'enfant, à un **SMR insuffisant dans les formes modérées à sévères de l'enfant de 2 ans et plus**.
- En 2011, la Commission a conclu à un **SMR insuffisant dans le traitement d'entretien de la DA** en raison de l'absence de comparaison à un dermocorticoïde, des incertitudes sur la tolérance à long terme et des risques de mésusage ou de mauvaise observance mis en évidence dans une étude observationnelle.
- Le 22 mai 2019¹, les nouvelles données de tolérance, notamment les résultats intermédiaires de l'étude JOELLE n'ayant pas permis d'acter le risque de cancers cutanés et de lymphomes, les conclusions de la Commission ont été les suivantes :
 - Traitement des poussées de la DA :

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16658_PROTOPIC_PIS_RI_Avis2_CT16658.pdf

- **maintien du SMR faible** dans les formes **sévères chez l'adulte et l'adolescent (16 ans et plus)** en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes, et du **SMR insuffisant dans les formes modérées**.
- **maintien du SMR insuffisant** dans les formes **modérées et sévères chez l'enfant (2-15 ans)** qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.
- Traitement d'entretien de la DA :
 - maintien du **SMR insuffisant chez l'enfant et l'adulte**.

02 INDICATIONS

▮ PROTOPIC 0,1 % (tacrolimus monohydrate), pommade

« PROTOPIC 0,1 % pommade est indiqué chez les adultes et les adolescents (16 ans et plus).

Traitement des poussées

Adultes et adolescents (16 ans et plus)

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 d'entretien

Traitement 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).

▮ PROTOPIC 0,03 % (tacrolimus monohydrate), pommade

« PROTOPIC 0,03 % pommade est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans.

Traitement des poussées

Adultes et adolescents (16 ans et plus)

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.

Enfants (2 ans et plus)

Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'enfant qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

Traitement d'entretien

Traitement 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). »

03 POSOLOGIE

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

Deux dosages de Protopic sont disponibles : Protopic 0,1% et Protopic 0,03% pommade

Traitement des poussées

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

Adultes et adolescents (16 ans et plus) :

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.

Personnes âgées :

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

Population pédiatrique :

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 (voir rubrique 4.4 du RCP).

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

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).

Adultes et adolescents (16 ans et plus) :

Les patients adultes doivent utiliser Protopic 0,1% pommade. 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. Au-delà de 12 mois de traitement, 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. Si des signes de poussées réapparaissent, un traitement bi-quotidien doit être redémarré (voir la rubrique « Traitement des poussées » du RCP).

Personnes âgées :

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées (voir la rubrique « Traitement des poussées » du RCP).

Population pédiatrique :

Les enfants (2 ans et plus) doivent utiliser le plus faible dosage Protopic 0,03% pommade. 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. L'examen de l'enfant après 12 mois de traitement doit comprendre l'interruption du traitement afin d'évaluer la nécessité de continuer le traitement et de suivre l'évolution de la maladie.

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

04 BESOIN MEDICAL

► La maladie

La DA est une dermatose inflammatoire chronique et fréquente, d'origine multifactorielle, souvent associée à d'autres maladies atopiques telles que l'asthme ou la rhinite allergique. Elle débute généralement dans l'enfance avant l'âge de 2 ans, et évolue par poussées pour s'atténuer avant l'adolescence. Elle peut néanmoins persister, récidiver ou apparaître chez l'adulte². On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations d'eczéma à l'âge adulte. La prévalence de l'eczéma atopique chez l'adulte n'est pas connue avec précision, elle toucherait environ 3,5 % de la population en France et entre 2 et 5 % en Europe^{3,4}.

La DA se manifeste, dans sa forme chronique, par des lésions cutanées érythémateuses d'étendue et d'intensité variables, caractérisées par des plaques d'eczéma rouges, épaisses, lichénifiées et une hyperpigmentation cutanée. Les lésions cutanées sont toujours associées à un prurit intense et parfois à des papules isolées de prurigo. Les excoriations dues au grattage sont très fréquentes⁵. Les mains, le visage et le cou sont le plus souvent atteints ainsi que les grands plis. L'évolution de la DA est caractérisée par une succession de poussées et de rémissions. Les poussées aiguës se traduisent par des vésicules suintantes et croûteuses et, dans certains cas, les poussées sont subintrantes aboutissant à un état chronique de peau lichénifiée et constamment prurigineuse. L'érythrodermie est une poussée inflammatoire généralisée, grave, qui évolue pendant plus de 6 semaines et atteint la totalité de la peau. L'érythrodermie peut se compliquer d'infections et de troubles métaboliques et justifie d'une hospitalisation. Les surinfections cutanées bactériennes ou virales sont les complications les plus communes (une colonisation cutanée par staphylococcus aureus est retrouvée dans 90 % des cas)⁶. Chez les enfants, le prurit est le symptôme le plus évocateur de la DA, et la principale plainte rapportée par les patients. Il peut être invalidant et influencer sur les activités et le comportement le jour mais également la nuit et conduire à des insomnies⁷.

² Hello M. et al. Dermatite atopique de l'adulte. La Revue de médecine interne 2016;37:91-9

³ Harrop J. et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: A population-based study. Clin Exp Allergy 2007;37:526- 35.

⁴ Wollenberg A. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2016;30:729-47

⁵ Wallach D. La dermatite atopique de l'adulte. Février 2015. Disponible sur <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/espace-patients-parents-famille/actualites/la-dermatite-atopique-de-ladulte>

⁶ CEDEF. Item 114 - Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite (ou eczéma) atopique. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2008;135S:F80-F87

⁷ Klennert MD et al. Role of behavioral health in management of pediatric atopic dermatitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol 2018;120:42-48.e8

La sévérité de la DA est définie selon des scores cliniques composites validés^{8,9} évaluant des critères objectifs (intensité, étendue et localisation des lésions cutanées) et des critères subjectifs (qualité du sommeil, prurit). Ils permettent de classer la maladie en trois groupes de sévérité : légère (SCORAD < 25 et/ou EASI < 8), modérée ($25 \leq \text{SCORAD} \leq 50$ et/ou $8 \leq \text{EASI} \leq 21$) et sévère ($\text{SCORAD} > 50$ et/ou $\text{EASI} > 21$). Dans les formes modérées et sévères, la qualité de vie des patients est fortement altérée, principalement en raison du prurit, de troubles du sommeil, ainsi que du caractère stigmatisant des lésions cutanées qui ont un retentissement psychologique et socio-professionnel. L'impact de cette dermatose sur la qualité de vie des patients est important^{10,11}.

► La prise en charge

L'objectif de la prise en charge 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.

▪ Chez l'adulte :

Selon les recommandations internationales^{4,12}, la prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps sur l'utilisation de traitements topiques : 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). Eventuellement 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 DA 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 la prévention des poussées ou pour espacer les poussées chez les patients qui ont eu au moins 4 poussées dans l'année, toutefois, la Commission de la Transparence a considéré que le SMR 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 et des risques de mésusage ou de mauvaise observance mis en évidence dans une étude observationnelle.

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.

En France, les corticoïdes systémiques ne sont pas recommandés, même en cure courte, en raison du risque de rebond de la maladie à l'arrêt du traitement.

⁸ **SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)** : Score composite d'évaluation par l'investigateur de l'étendue et de la sévérité de l'eczéma ainsi que de l'intensité du prurit et des troubles du sommeil évalués par le patient selon une échelle validée spécifique de la DA allant de 0 à 103 (état le plus sévère). Une variation de 8,7 est considérée comme cliniquement significative.

⁹ **Score EASI (Eczema Area and Severity Index)** : Score composite évalué par l'investigateur d'étendue et de sévérité de l'eczéma selon une échelle validée de 0 à 72 (état le plus altéré). Une variation de 6,6 est considérée comme la différence minimale cliniquement importante.

¹⁰ Hello M. et al. Dermatite atopique de l'adulte. La Revue de médecine interne 2016;37:91-9

¹¹ Karimkhani C. et al. Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. JAMA Dermatol 2014;150:945-51

¹² Sidbury R. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol 2014;71:327-49

On dispose actuellement de traitements systémiques non biologiques, parmi lesquels la ciclosporine utilisée en première intention, et des médicaments utilisés hors AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil et azathioprine). L'utilisation de ces derniers repose sur un niveau de preuve scientifique insuffisant et, comme pour la ciclosporine, elle doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance défavorable à long terme.

On dispose également depuis peu de traitements biologiques anti-interleukine, un anti-IL4 et anti-IL13, le dupilumab (2017) et un anti IL-13, le tralokinumab (juin 2021) administrés par voie sous-cutanée, et de 3 inhibiteurs de janus kinase administrés par voie orale, le baricitinib (2020), l'upadacitinib (2022) et l'abrocitinib (2022). Ces traitements sont recommandés par la Commission de la Transparence en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Seul le dupilumab est remboursable à ce jour.

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

▪ Chez l'enfant et l'adolescent :

L'arsenal thérapeutique disponible chez l'enfant et l'adolescent est plus restreint que celui de l'adulte. Le tacrolimus topique a une AMM dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'enfant et l'adolescent en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes et il est proposé dans les recommandations¹³ dans cette indication, toutefois, la Commission de la Transparence a considéré que le tacrolimus que son service médical rendu était insuffisant dans le traitement des poussées (quelle que soit la sévérité), de même que dans le traitement d'entretien (avis du 22 mai 2019).

La photothérapie est utilisée de façon très marginale dans la population pédiatrique en raison du peu de données disponibles chez ces patients, des conditions d'administration, qui nécessitent des visites pluri-hebdomadaires chez un dermatologue équipé, et de la toxicité cumulative grave (risque mutagène/carcinogène notamment).

En cas d'échec de ces traitements, la ciclosporine est proposée chez l'adolescent. Toutefois, dans son AMM son utilisation dans la DA n'est pas recommandée chez les moins de 16 ans. Dans les DA de l'enfant et l'adolescent réfractaires, d'autres immunosuppresseurs systémiques tels que le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil sont proposés hors AMM¹³. L'utilisation de ces molécules dans la population pédiatrique repose sur un niveau de preuve faible et doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance à long terme défavorable.

Le dupilumab a une AMM dans la DA qui nécessite un traitement systémique chez l'enfant de 6 à 11 ans et l'adolescent dans les formes modérées à sévères et est remboursable dans cette indication.

Traitements des poussées :

Il n'existe pas d'autre alternative au tacrolimus, dans la prise en charge des poussées de DA modérée à sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance des dermocorticoïdes et de la photothérapie, excepté les dermocorticoïdes qui peuvent être à nouveau utilisés si la réponse inadéquate au traitement était liée à une mauvaise observance. Par conséquent, le besoin n'est pas couvert dans cette situation clinique et il existe un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés au long cours, permettant d'améliorer la qualité de vie, notamment chez l'enfant pour lequel le tacrolimus n'est actuellement pas remboursé.

Traitement préventif des poussées dans les formes récurrentes :

Dans le traitement préventif des poussées de DA dans les formes sévères récurrentes, il n'existe pas d'autre traitement topique en alternative au tacrolimus, excepté les dermocorticoïdes qui peuvent être à nouveau utilisés si la réponse inadéquate au traitement était liée à une mauvaise observance. On dispose par ailleurs de traitements de fond pour les formes chroniques sévères en échec des traitements topiques et de la photothérapie : ciclosporine, anti-interleukines, anti-JAK et des immunosuppresseurs utilisés hors AMM. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique, des contre-indications et de la mauvaise tolérance de nombreux traitements, ainsi que du périmètre d'indication des

¹³ Wollenberg A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020;34:2717–44.

médicaments ayant une AMM ne couvrant pas toutes les tranches d'âge (les enfants de moins de 6 ans, en particulier, pour lesquels aucun médicament n'a d'AMM), le besoin peut être considéré comme partiellement couvert. De ce fait, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés au long cours et permettant d'améliorer la qualité de vie, notamment chez l'enfant et l'adolescent.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients (enfants à partir de 2 ans, adolescents et adultes) ayant une DA modérée à sévère en échec des traitements conventionnels, y compris les dermocorticoïdes, en traitement des poussées et en traitement préventif des poussées dans les formes récurrentes (traitement d'entretien).

05.1 Médicaments

► Traitements des poussées (adulte, enfant et adolescent) :

Il n'existe pas d'autre traitement que PROTOPIC (tacrolimus monohydraté) en cas d'échec des traitements conventionnels (y compris les dermocorticoïdes).

Toutefois, les dermocorticoïdes peuvent être considérés comme des CCP dans la mesure où les études ont montré, qu'après échec des dermocorticoïdes, les patients pouvaient être à nouveau répondeurs en raison de l'amélioration de l'observance du traitement.

► Traitement des poussées dans les formes sévères récurrentes :

Chez l'adulte :

Il n'existe pas d'autre traitement topique ayant une AMM ou étant recommandé dans la prévention des poussées dans les formes récurrentes de la DA en cas d'échec des traitements conventionnels (y compris les dermocorticoïdes).

Toutefois, en cas d'échec des dermocorticoïdes dû à une mauvaise observance, la prévention des rechutes peut faire appel à nouveau aux dermocorticoïdes locaux en traitement intermittent (2 applications par semaine).

Par ailleurs, il existe des traitements systémiques recommandés dans le traitement de fond des formes chroniques en cas d'échec ou d'intolérance des traitements topiques et de la photothérapie :

- ciclosporine (NEORAL, laboratoire NOVARTIS)
- méthotrexate (hors AMM ; nombreuses spécialités et génériques par voie orale et injectable)
- azathioprine (hors AMM ; IMUREL du laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN et TEVA)
- mycophénolate mofétil (hors AMM : CELL-CEPT laboratoire Roche SAS et nombreux génériques)
- anti-interleukines : dupilumab (DUPIXENT), tralokinumab (ADTRALZA)
- anti-JAK : baricitinib (OLUMIANT), upadacitinib (RINVOQ) et abrocitinib (CIBINQO)

Il convient de noter que les spécialités ADTRALZA (tralokinumab), RINVOQ (upadacitinib) et CIBINQO (abrocitinib) ont obtenu une AMM dans cette indication très récemment (AMM du 16/06/2021, du 20/08/2021 et du 09/12/2021 respectivement). La Commission de la Transparence a conclu à un avis favorable à leur remboursement dans une indication restreinte par rapport à leur AMM, aux formes les plus sévères en cas d'échec, contre-indication ou intolérance à la ciclosporine (avis du 17/10/2021, du 15/01/2021 et du 09/02/2022 respectivement). Toutefois, à ce jour, ils ne sont pas inscrits sur les listes des médicaments pris en charge en ville et à l'hôpital.

Les conclusions de la Commission de la Transparence pour les médicaments qui ont une AMM dans le traitement de la DA qui nécessite un traitement systémique (formes chroniques sévères en échec des dermocorticoïdes et de la photothérapie) sont rappelées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Rappel des conclusions de la Commission concernant les médicaments ayant une AMM dans la dermatite atopique chez l'adulte

Spécialité (DCI) Laboratoire	CPT* identique (Oui / Non)	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (Oui / Non)
NEORAL (ciclosporine) <i>Novartis</i>	Non	Patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique.	03/12/2014 (modification de l'indication) 21/06/2017 (renouvellement)	Important	Sans objet	Oui
		<u>Indication initiale</u> : Formes sévères de DA de l'adulte, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (photothérapie et/ou chimiothérapie).	08/04/1998 (Extension d'indication)	Important	ASMR II , comparable à SANDIMMUN ¹⁴ , dans la dermatite atopique de l'adulte	
DUPIXENT (dupilumab) <i>Sanofi Aventis</i>	Non	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.	11/07/2018 (inscription)	Important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR III dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.	Oui
OLUMIANT (baricitinib) <i>Lilly</i>	Non	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/02/2021 (Extension d'indication)	Faible uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine Insuffisant dans les autres cas	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. A ce stade de la stratégie, on dispose de DUPIXENT (dupilumab) et de deux immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate, azathioprine).	Oui
ADTRALZA (tralokinumab)	Non	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui	27/10/2021 (Inscription)	Important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de	ASMR V par rapport à la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui	

¹⁴ SANDIMMUM n'est plus commercialisé en France à ce jour.
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

<i>Leo Pharma</i>		nécessite un traitement systémique.		contre-indication à la ciclosporine Insuffisant dans les autres cas	nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.	
RINVOQ (upadacitinib) <i>Abbvie</i>	Non	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.	15/12/2021 (Inscription)	Important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine chez les patients adultes. Insuffisant dans les autres cas	ASMR IV par rapport à DUPIXENT (dupilumab) chez l'adulte atteint de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.	Oui (dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce, uniquement en dernier recours)
CIBINQO (abrocitinib) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique.	09/03/2022 (Inscription)	Important dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR IV par rapport à DUPIXENT (dupilumab) chez l'adulte atteint de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.	Non à ce jour

*classe pharmaco-thérapeutique

Chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent :

Il n'existe pas d'autre traitement topique ayant une AMM ou étant recommandé avec un niveau de preuve suffisant dans la prévention des poussées dans les formes récurrentes de la DA.

Toutefois, en cas d'échec des dermocorticoïdes dû à une mauvaise observance, la prévention des rechutes peut faire appel à nouveau aux dermocorticoïdes locaux en traitement intermittent (2 applications par semaine).

Par ailleurs, il existe des traitements systémiques recommandés dans le traitement de fond des formes chroniques en échec des traitements topiques et de la photothérapie :

- ciclosporine (NEORAL, laboratoire NOVARTIS, à partir de 16 ans)
- méthotrexate (hors AMM ; nombreuses spécialités et génériques par voie orale et injectable)
- azathioprine (hors AMM ; IMUREL du laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN et TEVA)
- mycophénolate mofétil (hors AMM : CELL-CEPT laboratoire Roche SAS et nombreux génériques)
- anti-interleukine : dupilumab (DUPIXENT, à partir de 6 ans),
- anti-JAK : upadacitinib (RINVOQ, à partir de 12 ans).

Les conclusions de la Commission de la Transparence pour les médicaments qui ont une AMM dans le traitement de la DA qui nécessite un traitement systémique (formes chroniques sévères en échec des dermocorticoïdes et de la photothérapie) sont rappelées dans le Tableau 2.

Il convient de noter qu'il n'existe pas de CCP ayant une AMM chez l'enfant de 2 à 5 ans.

Tableau 2 : Rappel des conclusions de la Commission concernant les médicaments ayant une AMM dans la dermatite atopique chez l'enfant (à partir de 2 ans) et l'adolescent

Spécialité (DCI) Laboratoire	CPT* identique (Oui / Non)	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (Oui / Non)
DUPIXENT (dupilumab) <i>Sanofi Aventis</i>	Non	Traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique.	21/04/2021 (inscription)	Important	ASMR III dans la stratégie de prise en charge de la dermatite atopique sévère <u>de l'enfant de 6 à 11 ans</u> qui nécessite un traitement systémique.	Oui
RINVOQ (upadacitinib) <i>Abbvie</i>	Non	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.	15/12/2021 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge de la dermatite atopique de <u>l'adolescent âgé de 12 ans et plus</u> qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant DUXEPENT (dupilumab).	Oui (dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce, uniquement en dernier recours)

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) sont :

- Dans le **traitement des poussées (adulte, enfant et adolescent)** :
 - les **dermocorticoïdes**, dans la mesure où les études ont montré, qu'après échec des dermocorticoïdes, les patients pouvaient être à nouveau répondeurs en raison de l'amélioration de l'observance du traitement.
- Dans le **traitement préventif des poussées dans les formes sévères récurrentes** :
 - les **dermocorticoïdes**
 - **ciclosporine** (NEORAL, à partir de 16 ans)
 - anti-interleukines : **dupilumab** (DUPIXENT, à partir de 6 ans), **tralokinumab** (ADTRALZA, adulte uniquement)
 - anti-JAK : **baricitinib** (OLUMIANT, adulte uniquement), **upadacitinib** (RINVOQ, à partir de 12 ans) et **abrocitinib** (CIBINQO, adulte uniquement)
 - **immunosuppresseurs utilisés hors AMM** : méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	11 septembre 2002 (primo-inscription)
Indication	<u>PROTOPIC 0,1 %</u> : - DA modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels. <u>PROTOPIC 0,03 %</u> : - DA modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels - DA modérée à sévère de l'enfant à partir de 2 ans, qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels
SMR (libellé)	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.
ASMR (libellé)	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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de deuxième intention 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.
Etudes demandées	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 %).

Date de l'avis (motif de la demande)	28 mai 2008 (renouvellement de l'inscription)
Indication	<u>PROTOPIC 0,1 % :</u> - DA modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. <u>PROTOPIC 0,03 % :</u> - DA modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. - DA modérée à sévère de l'enfant à partir de 2 ans, qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.
SMR (libellé)	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. Compte tenu de l'efficacité du tacrolimus similaire à celle des dermocorticoïdes forts après échec aux traitements conventionnels comportant des dermocorticoïdes, mais aussi des incertitudes persistantes sur l'effet immunosuppresseur cutané du tacrolimus et le risque de cancer cutané potentiellement associé, en particulier chez l'enfant, le rapport efficacité / effets indésirables est faible chez l'enfant et moyen chez l'adulte.

	Ces spécialités sont des traitements de seconde intention indiqués dans les formes modérées à sévères, en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. Chez l'enfant, la place du tacrolimus 0,03% est limitée aux formes sévères du fait de la faible fréquence des échecs au traitement par dermocorticoïdes et, par ailleurs, de la formulation en pommade du tacrolimus qui rend l'habillage des enfants difficile, et des réactions locales (irritations, brûlures). Chez l'adulte, le tacrolimus revêt un intérêt dans les formes sévères réfractaires aux dermocorticoïdes, peu étendues, principalement sur le visage et le cou. Il existe des alternatives thérapeutiques. En cas de non-réponse aux dermocorticoïdes, la cause doit en être recherchée telle qu'une mauvaise observance, une mauvaise qualité d'application ou une corticophobie. L'éducation thérapeutique peut alors permettre de poursuivre avec succès un traitement par dermocorticoïde. Les études ont montré qu'un dermocorticoïde fort utilisé après échec ou intolérance aux traitements conventionnels était aussi efficace que le tacrolimus chez l'enfant. Chez l'adulte, le pourcentage de répondeurs a été également important bien qu'inférieur à celui observé avec le tacrolimus. La ciclosporine et la photothérapie sont également des traitements de seconde intention dans les formes étendues et sévères chez l'adulte. - Chez l'enfant, le service médical rendu par PROTOPIC 0,03 %, pommade est faible dans la dermatite atopique sévère en cas de réponse inadéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes et insuffisant dans les formes modérées. - Chez l'adulte, dans l'attente de l'évaluation par l'Afssaps du bilan des données de pharmacovigilance recueillies depuis la commercialisation de PROTOPIC 0,03 % et 0,1 %, pommade, le service médical rendu par ces spécialités est modéré dans la dermatite atopique sévère en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes (non remboursable dans les formes modérées).
ASMR (libellé)	ASMR V dans la stratégie thérapeutique chez les patients adultes atteints de dermatite atopique sévère du visage et du cou.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de seconde intention dans la DA sévère de l'adulte et de l'enfant.
Etudes demandées	La Commission est dans l'attente des résultats des études en cours : - étude sur les conditions d'utilisation demandée dans l'avis du 11 septembre 2002 - résultats intermédiaires de l'observatoire prospectif sur 10 ans (APPLES) - évaluation par l'ANSM des données de pharmacovigilance depuis la commercialisation.
Date de l'avis (motif de la demande)	5 octobre 2011 : Extension d'indication Examen des résultats de l'étude observationnelle post-inscription
Indication	PROTOPIC 0,1 % et 0,03 % : 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).
SMR (libellé)	► 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 PROTOPIC 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.
ASMR (libellé)	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les spécialités PROTOPIC n'ont actuellement pas de place dans la stratégie thérapeutique de la prévention des rechutes de la dermatite atopique.
Date de l'avis (motif de la demande)	20 novembre 2013 (renouvellement d'inscription)
Indication	PROTOPIC 0,03 %, pommade : « <u>Traitement des poussées</u> : 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 : « <u>Traitement des poussées</u> : 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 des poussées :**

▮ 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.

▮ Compte tenu de l'efficacité du tacrolimus similaire à celle des dermocorticoïdes forts après échec aux traitements conventionnels comportant des dermocorticoïdes et du risque de cancer cutané potentiellement associé, en particulier chez l'enfant, le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

▮ Chez l'adulte, ces spécialités sont des traitements de seconde intention 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.

▮ Chez l'enfant, du fait des limites mises en exergue dans les précédentes évaluations :

- faible fréquence des échecs au traitement par dermocorticoïdes,
- réactions locales (irritations, brûlures)
- formulation en pommade du tacrolimus qui rend l'habillage des enfants difficile,

et du fait des nouvelles données de tolérance :

- observation de cas de cancers cutanés avec le tacrolimus en pommade bien qu'un lien formel avec le tacrolimus ne soit pas clairement établi,
- risque de passage systémique accru en cas d'altération de la barrière cutanée ou d'occlusion et de la mise en évidence du risque de cancer cutané des patients soumis à une exposition longue au tacrolimus administré par voie systémique,

et en regard de l'absence de gravité de la pathologie, PROTOPIC n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique de l'enfant, quelle qu'en soit sa gravité.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques. En cas de non-réponse aux dermocorticoïdes, la cause doit en être recherchée telle qu'une mauvaise observance, une mauvaise qualité d'application ou une corticophobie. L'éducation thérapeutique peut alors permettre de poursuivre avec succès un traitement par dermocorticoïde. Les études ont montré qu'un dermocorticoïde fort utilisé après échec ou intolérance aux traitements conventionnels était aussi efficace que le tacrolimus chez l'enfant. Chez l'adulte, le pourcentage de répondeurs a été également important bien qu'inférieur à celui observé avec le tacrolimus. La ciclosporine et la photothérapie sont également des traitements de seconde intention dans les formes étendues et sévères chez l'adulte.

▮ Intérêt de santé publique :

La dermatite atopique est une affection fréquente en général bénigne. Les formes récurrentes modérées à sévères peuvent revêtir un certain caractère de gravité fonctionnelle et altérer la qualité de vie des patients qui en sont atteints. D'un point de vue de santé publique, le fardeau de cette pathologie peut être considéré comme faible.

La prise en charge de la dermatite atopique ne représente pas un besoin de santé publique. Il existe cependant un besoin thérapeutique.

Les données sur les conditions d'utilisation de PROTOPIC montrent que le respect des recommandations n'est pas optimal. En l'absence de nouvelle donnée d'efficacité, l'impact de PROTOPIC sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités ne peut être quantifié. Un impact négatif ne peut être écarté du fait notamment du risque potentiel de cancer. Le traitement par PROTOPIC n'a pas d'impact sur l'organisation des soins.

Aussi, PROTOPIC n'apporte pas de réponse au besoin thérapeutique identifié.

	Au total, il n'existe pas d'intérêt de santé publique rendu par PROTOPIC dans le traitement des poussées de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'enfant. Chez l'enfant, compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROTOPIC 0,03 %, pommade, est insuffisant dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant (2 ans et plus) qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. Il reste insuffisant dans les formes modérées. Chez l'adulte, compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROTOPIC 0,03 % et 0,1 %, pommade, est faible dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. Il reste insuffisant dans les formes modérées. ➤ Traitement d'entretien : En l'absence de nouvelles données, le service médical rendu reste insuffisant dans cette indication.
ASMR (libellé)	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	Adulte : PROTOPIC conserve une place en seconde intention de la dermatite atopique sévère de l'adulte qui a répondu insuffisamment aux traitements conventionnels, dont les dermocorticoïdes. Toutefois, le risque de cancer cutané n'est pas écarté et fait toujours l'objet d'une évaluation dans le plan de gestion des risques européen. Le tacrolimus revêt un intérêt dans les formes sévères de l'adulte réfractaires aux dermocorticoïdes peu étendues, principalement sur le visage et le cou. Enfant et adolescent : Chez l'enfant, du fait des limites mises en exergue dans les précédentes évaluations : - faible fréquence des échecs au traitement par dermocorticoïdes, - réactions locales (irritations, brûlures), - formulation en pommade du tacrolimus qui rend l'habillage des enfants difficile, et du fait des nouvelles données de tolérance : - observation de cas de cancers cutanés avec le tacrolimus en pommade bien qu'un lien formel avec le tacrolimus ne soit pas clairement établi, - risque de passage systémique accru en cas d'altération de la barrière cutanée ou d'occlusion et de la mise en évidence du risque de cancer cutané des patients soumis à une exposition longue au tacrolimus administré par voie systémique, et en regard de l'absence de gravité de la pathologie, PROTOPIC n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique de l'enfant, quelle qu'en soit sa gravité.
Etudes demandées	La Commission souhaite être tenue informée de l'état d'avancement des études APPLES et JOELLE et des résultats des analyses intermédiaires prévues au protocole, dans l'attente des résultats définitifs
Date de l'avis (motif de la demande)	22 mai 2019 (renouvellement d'inscription)
Indication	PROTOPIC 0,03 %, pommade : « Protopic 0,03 % pommade est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans. Traitement des poussées : <i>Adultes et adolescents (16 ans et plus)</i> Traitement de la dermatite atopique modérées à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. <i>Enfants (2 ans et plus)</i>

	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. <u>Traitement d'entretien</u> Traitement 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). » PROTOPIC 0,1 %, pommade : « Protopic 0,1 % pommade est indiqué chez les adultes et les adolescents (16 ans et plus) <u>Traitement des poussées :</u> <i>Adultes et adolescents (16 ans et plus)</i> 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. <u>Traitement d'entretien</u> Traitement 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). »
SMR (libellé)	Maintien des conclusions précédentes : Traitement des poussées : - <u>Chez l'enfant (2 ans et plus) :</u> Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROTOPIC 0,03 %, pommade, reste insuffisant dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant (2 ans et plus) qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. Il reste insuffisant dans les formes modérées. - <u>Chez l'adulte et l'adolescent (16 ans et plus) :</u> Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROTOPIC 0,03 % et 0,1 %, pommade, reste faible dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'adulte et l'adolescent (16 ans et plus) en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. Il reste insuffisant dans les formes modérées. Traitement d'entretien : Le service médical rendu par PROTOPIC 0,03 % chez l'enfant et l'adulte et par PROTOPIC 0,1 % chez l'adulte reste 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.
ASMR (libellé)	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20/11/2013, la place de PROTOPIC dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique n'a pas été modifiée.
Etudes demandées	La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude en cours APPLES, devant se terminer en 2022, dès que les résultats en seront disponibles ainsi que les résultats de la phase II de l'étude JOELLE.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les résultats d'une méta-analyse de tolérance¹⁵ et,
- les résultats définitifs des études post-inscription APPLES et JOELLE, dont les objectifs étaient d'évaluer la tolérance à long terme du tacrolimus topique dans le traitement des patients atteints de DA dans des conditions réelles d'utilisation, et particulièrement pour évaluer le risque de cancers (cutanés ou systémiques).

Depuis le dernier examen par la Commission de la Transparence, il n'y a pas eu de nouvelles études cliniques réalisées avec les spécialités PROTOPIC (tacrolimus monohydrate).

07.1 Rappel des données cliniques précédemment fournies

7.1.1.1 Traitement des poussées

► Avis du 11 septembre 2002 (inscription)

➤ Traitement des poussées

L'efficacité et la tolérance du tacrolimus pommade dans le traitement des poussées de la dermatite atopique modérée à sévère ont été évaluées à travers 3 études de supériorité versus dermocorticoïde (hydrocortisone), randomisées, en double aveugle, multicentrique chez l'adulte, l'enfant ou l'adolescent atteints de dermatite atopique modérée à sévère :

- Chez l'adulte, le tacrolimus 01 % (2 applications par jour) a été supérieur à l'hydrocortisone (butyrate d'hydrocortisone à 0,1 % sur le tronc et les extrémités, acétate d'hydrocortisone à 1 % sur le visage et le cou, 1 à 2 applications par jour) en termes de réponse mEASI¹⁶ 60 % à 3 mois : **71,6 % vs 50,8 % respectivement (p < 0,001)** ;
- Chez des enfants et adolescents âgés de 2 à 15 ans, le tacrolimus 0,03 % et 0,1 % (2 applications par jour) a été supérieur à l'acétate d'hydrocortisone 1 % (1 à 2 applications par jour) en termes d'AUC du score mEASI, exprimé en pourcentage par rapport à la valeur initiale pondérée sur la période de traitement (3 semaines) : **44,8 % et 39,8 % versus 64,0 % respectivement (p < 0,001 pour les deux dosages)** ;
- Chez l'enfant (à partir de 2 ans), le tacrolimus à 0,03 % (1 ou 2 applications par jour) a été supérieur à l'acétate d'hydrocortisone 1 % (2 applications par jour) sur le critère de jugement principal : respectivement 70,0 % et 78,7 % versus 47,2 % (p < 0,001 pour les deux dosages) sur le pourcentage de diminution du score mEASI entre l'état initial et la fin du traitement : **70,0 % et 78,7 % versus 47,2 % respectivement (p < 0,001 pour les deux dosages)**. Le tacrolimus pommade 0,03 % appliqué deux fois par jour a été plus efficace qu'une fois par jour.

Dans la quatrième étude, ouverte et non comparative, dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance à long terme du tacrolimus pommade, environ 800 patients (âgés ≥ 2 ans) ont reçu du tacrolimus pommade à 0,1 % de façon intermittente ou continue pendant 4 ans, avec 300 patients recevant le traitement pendant au moins trois ans et 79 patients recevant le traitement pendant au minimum 42 mois. Les résultats suggèrent le maintien de l'efficacité sur la totalité de la période.

► Avis du 28 mai 2008 (renouvellement de l'inscription)

Un total de 14 nouvelles études, dont 8 d'efficacité, une de pharmacocinétique et 5 de tolérance, a été fourni pour répondre aux questions posées par l'EMA et la commission de la Transparence.

¹⁵ Lam et al., 2021 : « Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Risk of Cancer, Including Lymphoma, Keratinocyte Carcinoma, and Melanoma »

¹⁶ score mEASI (EASI modifié) = score EASI (extension et sévérité de l'eczéma) + score de prurit (les valeurs les plus basses correspondent à l'amélioration la plus importante)

Efficacité en seconde intention vs corticoïde fort

- Une première étude de phase IV a comparé le tacrolimus 0,1 % à la **fluticasone 0,05 % pommade** chez 566 **patients âgés de 16 ans et plus** atteints de dermatite atopique modérée à sévère du visage (face, cou, nuque et/ou décolleté) affectant au moins 10 % de la surface de la peau et ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance aux traitements conventionnels, principalement les dermocorticoïdes.
Après 3 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant eu une amélioration ≥ 60 % du score EASI modifié a été plus important avec le tacrolimus qu'avec la fluticasone (**93,3 % versus 87,8 %, $p = 0,026$** , population en intention de traiter).
- Une deuxième étude de phase IV a comparé le tacrolimus 0,03 % à la **fluticasone 0,005 %** topique chez 478 **enfants âgés de 2 à 15 ans** ayant une dermatite atopique modérée à sévère (toutes localisations) ayant insuffisamment répondu aux traitements conventionnels.
Après 3 semaines de traitement, le tacrolimus a été non-inférieur à la fluticasone (population per protocole) sur le pourcentage de patients ayant eu une amélioration d'au moins 60 % du score EASI modifié (**86,3 % sous tacrolimus vs 91,5 % sous fluticasone soit une différence de - 5,2 %, $IC_{95\%} = [-11,8 ; 1,2]$, seuil de non-infériorité : -15 %**).

Effet du tacrolimus sur l'immunité cellulaire de l'enfant

L'absence d'impact négatif du tacrolimus sur la réponse vaccinale au vaccin conjugué méningococcique (sérogroupe C) de l'enfant par rapport à l'hydrocortisone (acétate 1 % et butyrate 0,1 %) a été montrée dans une étude d'équivalence, randomisée, en double-aveugle avec groupe contrôle non traité.

Utilisation chez l'enfant de moins de 2 ans

Seule une étude pharmacocinétique ayant évalué le passage systémique du tacrolimus chez 53 enfants de 3 à 24 mois atteints de dermatite atopique a été fournie. Les résultats ont montré que les concentrations sériques maximales consécutives à une première application ou à des applications répétées (1 ou 2 applications par jour pendant 14 jours) étaient inférieures à 1 ng/ml, excepté chez les enfants ayant une surface corporelle atteinte supérieure à 40%.

Ces données ont été jugées insuffisantes par l'EMA pour recommander l'utilisation du tacrolimus chez l'enfant de moins de 2 ans.

Une étude de confirmation sur 24 mois est en cours.

Risque infectieux et de cancer cutané à long terme

La tolérance à long terme du tacrolimus a été étudiée dans 6 études de tolérance non comparatives ayant porté sur un total de 10.642 patients dont 5.130 traités par tacrolimus, avec des périodes de suivi des patients allant de 1 à 4 ans.

Les événements indésirables les plus fréquents liés au traitement ont été les réactions au site d'application (sensations de brûlure, prurit, érythème), des infections cutanées (varicelle, zona, herpès virus simplex) et des syndromes grippaux. Ces événements indésirables ont été conformes au profil de tolérance attendu.

Quelques cas de cancers dont des cancers cutanés ont été observés au cours de ces études, la majorité d'entre eux a été considérée non liée au traitement ou d'imputabilité douteuse. Des cas de cancers (cancers cutanés, lymphoïdes ou autres) ont été rapportés dans les rapports périodiques de pharmacovigilance. **Ces cas ont conduit l'EMA à réévaluer le rapport bénéfice/risque du tacrolimus dans le traitement de la dermatite atopique en 2006. Il a été conclu qu'une association potentielle de ces cas de cancers avec l'utilisation du tacrolimus ne pouvait être exclue.** En conséquence, des informations supplémentaires ont été jugées nécessaires et ajoutées au RCP pour garantir un profil de sécurité à long terme acceptable. **Un observatoire prospectif sur 10 ans, prévoyant l'inclusion de 8.000 patients, a été mis en place (APPLES) et une étude de pharmacovigilance pilotée par l'Afssaps est en cours de réalisation.**

Efficacité et tolérance en cas de surinfection

Cet aspect n'a pas été abordé dans les études présentées

En conclusion :

Le tacrolimus a été supérieur à la fluticasone (dermocorticoïde d'activité forte) chez l'adulte atteint de dermatite atopique modérée à sévère sur le visage (face, cou, nuque et/ou décolleté) en échec ou ayant une intolérance aux dermocorticoïdes et non-inférieur à la fluticasone chez l'enfant à partir de 2 ans atteint de dermatite atopique modérée à sévère (toutes localisations).

Les données sur l'effet du tacrolimus sur la réponse vaccinale ne permettent pas de répondre à la question de l'effet immunosuppresseur aux niveaux cutané, local ou loco-régional. Les données pharmacocinétiques chez l'enfant de moins de 2 ans sont insuffisantes pour recommander l'utilisation du tacrolimus dans cette tranche d'âge.

Les données de tolérance à long terme (1 à 4 ans) ont mis en évidence un profil de tolérance conforme à ce qui était attendu, notamment le risque infectieux cutané. **Le risque de survenue de cancers lié au tacrolimus, cancers cutanés en particulier, bien qu'apparaissant faible à ce jour au vu des données disponibles, ne peut être écarté.** Des données de tolérance complémentaires à plus long terme (10 ans) sont attendues, de même que les résultats de l'évaluation par l'Afssaps des données de pharmacovigilance depuis la commercialisation du tacrolimus.

► Avis du 20 nombre 2013 (renouvellement de l'inscription)

« Le laboratoire n'a pas réalisé de nouvelles études cliniques pour évaluer l'efficacité du tacrolimus dans le traitement de la dermatite atopique et aucune donnée clinique pertinente n'a été publiée dans la littérature depuis les précédents avis de la commission (28 mai 2008 et 5 octobre 2011).

Trois études observationnelles publiées ont évalué le risque carcinogène sur de larges cohortes de patients.

Une première étude a mis en évidence une incidence plus fréquente des cancers, en particulier des lymphomes cutanés à cellule T, les mélanomes et les carcinomes cutanés chez les patients atteints de dermatite atopique, toutefois, cette étude n'a pas analysé le lien potentiel avec l'exposition au tacrolimus.

Dans une deuxième étude, rétrospective, chez 953 064 patients traités pour une dermatite atopique ou un eczéma, dont 4 % (n = 38 682) avaient été exposés à un inhibiteur de la calcineurine topique, le risque de lymphome T pour les patients exposés au tacrolimus topique était plus important par rapport aux patients non exposés : HR = 3,1 (IC_{95%} = [1,4 ; 6,9] ; p = 0,005).

Dans une troisième étude sur une cohorte de 1 252 300 patients, dont 31 % d'enfants, le risque de lymphomes a été évalué lors d'un traitement par tacrolimus, pimécrolimus ou corticostéroïdes. Les résultats ont montré un risque accru de lymphome pour les trois traitements en comparaison à la population générale mais pas par rapport à la population des patients atteints de dermatite atopique et non traités avec un RR de 1,97 (IC_{95%} = [0,87 ; 4,50]) pour le tacrolimus.

Il faut noter toutefois que le suivi des patients dans ces études était court (2,6 ans maximum) et la difficulté d'interpréter ces résultats en raison de facteurs de confusion (ancienneté des pathologies inflammatoires associées à la dermatite atopique, traitement avec d'autres immunosuppresseurs, autre médicament suspect co-prescrit, tumeurs pré-existantes).

Les données de pharmacovigilance n'ont pas permis d'établir un lien de causalité entre le développement de cancers et une exposition au tacrolimus, en raison également d'un recul insuffisant et des facteurs de confusion.

Les RCP a été actualisé notamment pour faire mention d'informations complémentaires sur l'utilisation du tacrolimus chez l'enfant (non recommandée en-dessous de 2 ans), les précautions d'emploi en cas d'anomalies de la barrière cutanée et la survenue de cancers de type lymphomes cutanés à cellules T.

Malgré les recommandations du RCP, PROTOPIC 0,03 % reste prescrit chez l'enfant en-dessous de 2 ans comme en témoignent les données de prescriptions (IMS, 2012 : 2,1 % de prescriptions

de PROTOPIC 0,03 %) et on note également une prescription de PROTOPIC 0,1 % chez des enfants et adolescents de 5 à 15 ans (2,5 %). »

► Avis du 22 mai 2019 (renouvellement de l'inscription)

Résultats intermédiaires de l'étude observationnelle JOELLE (*Protopic JOint European Longitudinal Lymphoma and skin cancer Evaluation*)

Voir le protocole de l'étude et résultats définitifs au paragraphe 7.2.6.2)

« Les résultats [intermédiaires] de l'étude JOELLE ont montré des taux d'incidence de lymphomes T cutanés plus importants chez les adultes et les enfants traités par tacrolimus par rapport à ceux traités par dermocorticoïdes avec un effet dépendant de la dose cumulée de tacrolimus et de la durée d'exposition. La relation entre exposition et survenue de lymphomes T cutanés et tacrolimus comparé aux dermocorticoïdes n'a pas été retrouvé chez l'adulte lorsque le ratio d'incidence a été corrigé en tenant compte du type de prescripteur (analyse de biais probabiliste).

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où cette étude comporte de nombreux biais » (voir le détail dans l'avis du 22/05/2019).

7.1.1.2 Traitement d'entretien (avis du 5 octobre 2011)

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.

07.2 Nouvelles données de tolérance

7.2.1 Données issues des études cliniques

Depuis le dernier examen par la Commission de la Transparence, il n'y a pas eu de nouvelles études cliniques réalisées avec les spécialités PROTOPIC (tacrolimus monohydrate).

7.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Depuis la dernière réévaluation de la spécialité en 2019, **tous les risques importants identifiés ou potentiels, ainsi que les informations importantes manquantes ont été supprimés dans la nouvelle version du Plan de Gestion des Risques (PGR) de PROTOPIC 0,03 % pommade et PROTOPIC 0,1 % pommade.**

Le résumé des risques du PGR de PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) (dernière version 16.0 datant du 23 juillet 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

A titre de comparaison, la précédente version du PGR version 11.1 datée du 15 avril 2016 comprenait les risques identifiés, potentiels et les informations manquantes suivants :

Risques importants identifiés	Prurit/irritation/brûlure au site d'application Paresthésie au site d'application Passage systémique chez des patients présentant des troubles importants, innés ou acquis, de la barrière cutanée Infections cutanées locales quelle que soit son étiologie
Risques importants potentiels	Lymphomes T cutanés Lymphomes (autres que lymphomes T) Mélanomes et cancers de la peau non-mélanomes Utilisation hors-AMM de PROTOPIC 0,1 % chez les enfants de 2 à 16 ans
Informations manquantes	Tolérance du traitement au-delà de 12 mois (chez les enfants de 2 à 16 ans) Utilisation de PROTOPIC en première intention Prescription par des non-spécialistes Enfants de moins de 2 ans

7.2.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données issues des PSUR couvrant la période du 01/04/2017 au 31/03/2021.

Après analyse de ces données, aucun nouveau signal de tolérance n'a été retenu par rapport à ceux déjà décrits dans la dernière version en vigueur du RCP.

7.2.4 Données issues du RCP

« Dans les études cliniques, environ 50 % des patients ont présenté des irritations cutanées au site d'application. Sensation de brûlure et prurit ont été très fréquents, habituellement de sévérité légère à modérée et régressant dans la semaine suivant le début du traitement. Une irritation cutanée à type d'érythème a fréquemment été observée. Sensation de chaleur, douleur, paresthésie et éruption au site d'application ont également été fréquemment observées. Des intolérances à l'alcool (rougeur du visage ou irritation de la peau après consommation de boisson alcoolisée) ont été

rapportées fréquemment. Les patients traités peuvent présenter un risque accru de folliculite, d'acné et d'infections à herpès virus.

Les effets indésirables probablement imputables au traitement sont listés ci-dessous par classes de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organe	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Infection cutanée locale indépendamment d'une étiologie spécifique comprenant entre autres : Eczéma herpeticum, Folliculite, Herpes simplex, Infection à herpès virus, Eruption varicelliforme de Kaposi *		Herpès oculaire*
Troubles du métabolisme et nutritifs		Intolérance à l'alcool (rougissement facial ou irritation cutanée après consommation d'une boisson alcoolisée)		
Troubles du système nerveux		Paresthésie et dysesthésie (hyperesthésie, sensation de brûlure)		
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés		Prurit	Acné*	Rosacée* Lentigo*
Troubles généraux et états du site d'administration	Brûlure au site d'application, Prurit au site d'application	Chaleur au site d'application, Erythème au site d'application, Douleur au site d'application, Irritation au site d'application, Paresthésie au site d'application, Eruption au site d'application		Oedème au site d'application*
Investigations				Augmentation du taux sanguin de tacrolimus* (voir rubrique 4.4)

*Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation

Traitement d'entretien

Dans une étude en traitement d'entretien (traitement deux fois par semaine) chez l'adulte et chez l'enfant avec une dermatite atopique modérée à sévère, les effets indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés que dans le groupe témoin : impétigo au site d'application (7,7 % chez l'enfant) et infections au site d'application (6,4 % chez l'enfant et 6,3 % chez l'adulte).

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez l'enfant sont similaires à ceux rapportés chez l'adulte. »

7.2.5 Etudes observationnelles de tolérance à long terme

7.2.5.1 Etude APPLES (A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Tacrolimus ointment for the Treatment of Atopic Dermatitis)

Objectif de l'étude :

L'objectif de cette étude était d'évaluer la tolérance à long terme du tacrolimus topique 0,03 % ou 0,1 % dans le traitement des enfants atteints de DA dans des conditions réelles d'utilisation, et particulièrement pour évaluer le risque de cancers (cutanés ou systémiques). L'étude a démarrée avec le 1^{er} patient inclut le 25 mai 2005 et s'est arrêtée le 6 juin 2019.

Méthode :

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective internationale (Europe et Amérique du Nord) d'enfants et de jeunes adultes avec une durée prévue du suivi de 10 ans.

Le taux d'incidence des tumeurs malignes calculé dans l'étude a été comparé au taux d'incidence dans la population de référence du même âge et du même sexe.

Population incluse :

La population étudiée était les patients atteints de dermatite atopique traités par du tacrolimus topique pendant au moins 6 semaines, et exposés pour la première fois au traitement avant l'âge de 16 ans avec une durée prévue du suivi de 10 ans.

Critère principal de jugement :

Le critère de jugement principal de l'étude était le ratio d'incidence standardisé (SIR) pour tous les événements cancéreux observés, le nombre attendu d'événements étant déterminé à partir des registres de cancers couvrant les populations de références pertinentes.

Analyse statistique :

La taille de l'échantillon de 8 000 sujets suivis pendant 10 ans (correspondant théoriquement à 80 000 personnes-années d'observation) a été convenue avec la FDA comme un compromis entre la faisabilité et la capacité à détecter une augmentation du risque.

L'objectif était de pouvoir exclure un triplement du risque avec une puissance de 95 %.

Le taux d'incidence des tumeurs malignes calculé dans l'étude a été comparé au taux d'incidence dans la population de référence du même âge et du même sexe.

Un taux de sortie d'étude annuel prévu de 10 % n'a pas été inclus dans le calcul de la taille de l'échantillon.

Résultats :

► Caractéristiques des patients inclus

Au total, sur 7 954 patients éligibles à l'étude, 1 176 sujets (14,8 %) ont terminé les 10 années de suivi prévues et 949 (11,9 %) ont été censurés à la fin de l'étude, ce qui donne un total de 2 125 sujets non "perdus de vues" pendant l'étude.

Parmi les patients sortis de l'étude avant la fin de leur durée de suivi prévue ou avant la fin de l'étude, il y a eu :

- 1 454 (18,3 %) patients ayant retiré leur consentement,
- 4 368 (54,9 %) patients, soit inclus avant le 31/01/2019 et perdus de vue, soit inclus moins de 10 ans avant le 31/01/2019 mais dont la date de dernier contact était plus de 6 mois avant cette date.

La durée médiane de suivi des patients a été de 6,4 ans.

Par ailleurs, 7 sujets sont décédés au cours de leur participation à l'étude pour diverses raisons hors contexte des cancers étudiés dans l'étude APPLES.

► Résultats en termes d'incidence des tumeurs cutanées

Au total, 6 cas de cancers ont été observés au cours de l'étude, soit un **taux d'incidence standardisé (SIR) de 1,01 (IC 95 % = [0,37 ; 2,20])**.

Sur la base de ces résultats, la date de survenue de ces 6 cas de cancers ne suggère pas de tendance concernant le délai entre la première exposition au tacrolimus et le diagnostic du cancer. Il n'y a pas eu de cas de lymphome. D'autre part, le nombre d'événements de survenue de cancer dans l'étude, sur 10 ans, était trop faible pour étudier l'association avec le niveau d'exposition.

Des analyses de sensibilité ont été conduites pour pallier les possibles biais dus aux cancers non identifiés à cause des arrêts d'étude anticipés. Les résultats ont été cohérents avec l'analyse principale et n'ont pas montré d'augmentation des cas par rapport aux incidences attendues dans la population de référence témoin.

► Conclusion

Les résultats de l'étude n'ont pas montré d'association entre l'exposition au traitement de la DA par tacrolimus topique pendant l'enfance ou l'adolescence et le risque de survenue de cancer. Le nombre de cancers observés dans cette cohorte était celui attendu, sur la base des taux d'incidence chez les populations témoins appariées selon le sexe, l'âge et le pays de résidence. Aucun lymphome ni cancer cutané non-mélanome n'a été observé.

7.2.5.2 Etude JOELLE (JOint European Longitudinal Lymphoma and skin cancer Evaluation Study)

Compte tenu du biais protopathique¹⁷ et des limites méthodologiques des études publiées sur le risque de lymphome associé à l'usage des inhibiteurs de la calcineurine topiques, le laboratoire a proposé, dans le cadre des « Follow-Up Measures » de son AMM, de mettre en place une étude dont l'objectif est de disposer d'une taille d'échantillon et d'une durée de suivi suffisantes pour évaluer chez l'enfant et l'adulte, l'incidence des cancers cutanés et des lymphomes chez des patients traités par tacrolimus, pimécrolimus, dermocorticoïdes ou non traités par l'un ou l'autre de ces médicaments.

L'étude JOELLE a été ainsi mise en place, avec une première phase jusqu'en 2011, dont les résultats ont été revus par la CT lors du renouvellement d'inscription en 2018, et une deuxième phase d'extension jusqu'en 2017 dont les résultats sont présentés ci-après.

Objectif de l'étude :

Son objectif principal était l'estimation de l'incidence des cancers de la peau et des lymphomes chez des adultes et des enfants atteints de dermatite atopique, nouveaux utilisateurs de tacrolimus

¹⁷ Le biais protopathique est fréquemment avancé dans l'évaluation de la tolérance de PROTOPIC concernant la survenue des lymphomes T cutanés, compte tenu de la difficulté à le diagnostiquer comme l'a reconnu la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) dans son compte rendu de la réunion de novembre 2011 : « la difficulté de diagnostic différentiel entre la dermatite atopique et le lymphome cutané a été confirmée par les cliniciens. Il est d'autant plus difficile à établir dans la forme débutante de la maladie. La mise en place d'une biopsie systématique avant la mise sous traitement n'est pas possible en pratique. » (Afssaps. Commission Nationale de Pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du 22 novembre 2011. Accessible sur : <http://www.ansm.sante.fr>). Par conséquent, la mise en route d'un traitement par tacrolimus pourrait être faite sur la base d'un diagnostic erroné de dermatite atopique alors qu'il s'agit d'une forme débutante de lymphome cutané à cellule T dont les manifestations sont proches.

topique et pimécrolimus topique, comparée à celle des utilisateurs de dermocorticoïdes d'activité modérée à très forte.

Méthode :

Il s'agit d'une étude de cohorte internationale sur bases de données de nouveaux utilisateurs de tacrolimus topique et pimécrolimus topique. Les patients ont été appariés en fonction de leur score de propension aux utilisateurs de dermocorticoïdes d'activité modérée à très forte. Les facteurs de confusion pour les scores de propension étaient l'âge, le sexe, l'existence d'une maladie immunosuppressive et la prise d'agents immunosuppresseurs, d'une maladie chronique, d'une maladie cutanée sévère, la dermatite atopique, la sévérité de la dermatite atopique et le recours aux soins médicaux.

La population étudiée a été extraite de quatre bases de données : *PHARMO Record Linkage System* aux Pays-Bas, *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) au Royaume Uni, *Danish National Health Databases* au Danemark et *Swedish National Health Databases* en Suède.

L'étude a démarré de la date de la première disponibilité des données relatives au tacrolimus et au pimécrolimus dans chaque base et s'est terminée le 31 décembre 2017.

Une période de 6 mois minimum était nécessaire entre l'instauration du traitement et la détection d'un cancer cutané ou d'un lymphome.

Population incluse :

Les patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère traités par tacrolimus topique, pimécrolimus topique ou des patients traités par dermocorticoïdes topiques pour une dermatite atopique ou une autre maladie aux Pays-Bas, au Royaume Uni, au Danemark ou en Suède, depuis la mise sur le marché du tacrolimus topique jusqu'à 2011 (phase I) et jusqu'à 2017 (phase II, extension de l'étude, présentée dans le présent avis).

Les patients devaient être inclus 12 mois consécutifs dans une des bases de données, excepté pour les enfants de 0 à 12 mois éligibles dès la date d'inclusion dans l'une des bases. La date d'inclusion était définie comme la date à laquelle chaque patient atteignait 12 mois consécutifs d'inscription, pouvant avoir lieu avant ou après la période de l'étude. L'étude étant axée sur les cas de cancers cutanés et de lymphomes, les patients ayant des antécédents de cancers cutanés ou de lymphomes ont été exclus de l'étude.

Quatre groupes de patients ont été définis en fonction de leur traitement :

- tacrolimus topique
- pimécrolimus topique
- dermocorticoïdes d'activité modérée à très forte
- aucun traitement.

Il n'y avait pas d'exigence, ni de restrictions concernant les traitements concomitants.

Critère principal de jugement : Incidence des tumeurs cutanées malignes : mélanome malin, cancer de la peau non-mélanome, lymphomes (lymphome T cutané, lymphome de Hodgkins, lymphome non hodgkinien).

Détermination de l'échantillon : en fonction des données disponibles dans les bases de données. Le rapport entre le nombre de patients inclus dans la cohorte corticoïdes topiques et le nombre de patients inclus dans les cohortes tacrolimus et pimécrolimus était de 4 pour 1.

Analyse statistique : L'incidence de chaque type de cancer a été estimée chez les utilisateurs de tacrolimus topique et de pimécrolimus topique, chacun étant apparié à celle des utilisateurs de dermocorticoïdes d'activité modérée à très forte. Le ratio des incidences et l'intervalle de confiance à 95 % ont été estimés en comparant les taux des utilisateurs de tacrolimus topique et de pimécrolimus topique à ceux des utilisateurs de dermocorticoïdes d'activité modérée à très forte. Les scores de propension ont été utilisés pour appairer les cohortes de l'étude. Chaque centre de recherche a fourni des données stratifiées qui ont été analysées par le centre de coordination. Les périodes de suivi des patients traités par tacrolimus ont été classés en 3 catégories de temps de suivi en fonction du type d'exposition :

- Utilisation de tacrolimus uniquement : la période de suivi a démarré 6 mois après la première prescription de tacrolimus et s'est poursuivie jusqu'à la fin de l'étude.
- Au moins une utilisation de tacrolimus : la période de suivi a démarré 6 mois après la première prescription du tacrolimus et s'est poursuivie jusqu'à la fin de l'étude, même s'il y a eu des changements de traitement ;
- Censure après changement de traitement : la période de suivi a démarré 6 mois après la première prescription du tacrolimus arrêt du suivi 6 mois après le changement de traitement.

Par ailleurs, une analyse a combiné l'ensemble des utilisations de tacrolimus et de pimécrolimus. La même approche a été utilisée pour le pimécrolimus. Pour l'exposition aux corticoïdes topiques, la période de suivi considérée a démarré 6 mois après l'inclusion dans la cohorte et s'est poursuivie jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à la prescription du tacrolimus ou du pimécrolimus.

Prise en compte des biais :

- **Biais de classification** : Les événements recherchés ont d'abord été validés pour les patients traités puis dans un 2^e temps pour les patients non traités, ce qui a pu introduire un biais dans le processus de validation des événements recherchés. Une seconde validation en aveugle sur un échantillon d'événements a montré que le biais associé à une validation sans aveugle avait un impact négligeable sur les estimations combinées sur l'ensemble des bases de données.
- **Biais d'indication** : La dermatite atopique et la sévérité de la dermatite atopique ont été associées à un risque accru de lymphomes. Un biais d'indication peut être présent dans la mesure où le tacrolimus et le picrolimus sont susceptibles d'être prescrits dans les formes de dermatite atopique les plus sévères. De plus, les dermocorticoïdes ont pu être prescrits pour d'autres pathologies que la dermatite atopique. Le fait que l'indication dermatite atopique et sa sévérité n'était pas toujours renseignées dans les bases de données introduit donc un biais qui a été en partie contrôlé en utilisant comme proxy le type de prescripteur pour la première prescription, les dermatologues étant plus susceptibles de traiter des patients ayant une forme plus sévère par rapport au médecin généraliste. Cette méthode a pu être utilisée dans 2 bases (PHARMO et Suède) sur les 4. Pour les 2 autres bases, une analyse de biais probabiliste a été utilisée pour corriger le ratio des incidences selon le type de prescripteur.
- **Biais de causalité inverse ou biais protopathique** : Les signes et symptômes des lymphomes T cutanés sont similaires à ceux de la dermatite atopique débutante et il peut être prescrit à tort les traitements étudiés pour l'événement recherché et non pour la maladie qui doit faire l'objet de la prescription, ce qui représente un biais de causalité inverse. Pour vérifier la présence de ce biais, deux types d'analyses ont été prévues, la première consistait à estimer les ratios d'incidence en fonction de différentes périodes de latence, 0 mois, 6 mois, 12 mois et 24 mois, 6 mois correspondant à l'analyse principale. La seconde consistait à estimer les ratios d'incidence en fonction de différents temps d'exposition après le début de l'exposition, soit les 6 premiers mois, de 6 mois à 2 ans, de 2 à 5 ans et 5 ans et plus. Un ratio d'incidence plus important immédiatement après l'exposition (le 6 premiers mois) pouvait laisser supposer un biais de causalité inverse.
- **Biais de surveillance** : Un biais de surveillance peut exister chez les patients avec une dermatite atopique plus sévère que chez les patients ayant une dermatite atopique non sévère, par un suivi plus accru ce qui pourrait conduire à des détections plus précoces de tumeurs. Afin de tenir compte de ce biais, plusieurs mesures d'utilisation de ressources médicales ont été incluses dans l'estimation du score de propension, dans les 12 mois avant la date d'instauration du traitement.

Résultats :

► Caractéristiques des patients inclus

Au total, 32 605 enfants (augmentation de 39 % par rapport à la phase 1) et 126 908 adultes (augmentation de 48 % par rapport à la phase 1) débutant un traitement par tacrolimus topique ont été appariés à 117 592 enfants et 452 996 adultes traités par dermocorticoïdes. D'une manière générale, l'appariement des scores de propension a atteint un équilibre satisfaisant entre les différentes cohortes de l'étude.

Le suivi médian variait de 4,0 ans (Royaume-Uni) à 6,8 ans (Pays-Bas) chez les enfants, et de 3,7 ans (Royaume-Uni) à 6,1 ans (Pays-Bas) chez les adultes traités avec tacrolimus. Le nombre médian de prescriptions par patient était de 1 à 2 en fonction des pays et des tranches d'âge.

Chez les enfants traités par tacrolimus, selon les bases de données :

- entre 48,5 % et 57,8 % ont reçu une seule prescription de tacrolimus, environ 80 % ont reçu 1 à 3 prescriptions et entre 2,6 % et 6,0 % ont reçu plus de 10 prescriptions ;
- entre 49,5 % et 58,7 % avaient entre 2 et 10 ans ;
- la co-prescription de corticoïdes systémiques allait de 1,1 % à 19,3 % et la co-prescription d'antipsoriatiques allait de 1,0 % à 4,7 %.

Chez les adultes traités par tacrolimus, selon les bases de données :

- entre 46,1 % et 58,3 % ont reçu une prescription de tacrolimus, entre 16,3 % et 19,6 % ont reçu 2 prescriptions et entre 2,4 % et 10,3 % ont reçu au moins 10 prescriptions ;
- environ 54 % des patients avaient entre 35 et 64 ans ;
- entre 39,9 % et 59,4 % des adultes ont eu un suivi d'au moins 5 ans ;
- la co-prescription de corticoïdes systémiques allait de 8,5 % à 34,3 % et la co-prescription d'antipsoriatiques allait de moins de 4,0 % à 12,6 %.

Globalement, les caractéristiques des patients traités par corticoïdes étaient similaires à celles des patients utilisateurs de tacrolimus pour la plupart des covariables dans l'ensemble des bases de données. On peut noter cependant un léger déséquilibre en termes de comorbidité et co-prescriptions.

► Résultats en termes d'incidence des tumeurs cutanées

Cohorte des enfants (≤ 18 ans) :

L'incidence brute des lymphomes de tous types a été de 0,095/1 000 personnes-années chez les patients qui ont utilisé uniquement le tacrolimus versus 0,039/1 000 personnes-années chez ceux traités par dermocorticoïdes, soit un ratio d'incidence (**RI**) ajusté de **2,49** (**IC₉₅% = [1,32 ; 4,70]**).

Cohorte des adultes :

Parmi les adultes ayant utilisé uniquement le tacrolimus, il n'y a pas eu d'association entre l'utilisation de tacrolimus topique (versus dermocorticoïdes d'activité modérée à très forte) et le mélanome malin.

L'incidence brute du cancer cutané non-mélanome a été de 4,073/1 000 personnes-années chez les patients traités uniquement par tacrolimus versus 3,997/1000 personnes-années chez ceux traités par dermocorticoïdes, soit un **RI ajusté de 1,04** (**IC₉₅% = [1,00 ; 1,09]**).

L'incidence brute des lymphomes de tous types a été de 0,381/1 000 personnes-années chez les patients traités uniquement par tacrolimus et de 0,371/1 000 personnes-années chez ceux traités par dermocorticoïdes, soit un **RI ajusté de 1,04** (**IC₉₅% = [0,90 ; 1,20]**).

Par type de lymphome, le RI ajusté le plus élevé a été pour les **lymphomes T cutanés : RI ajusté de 1,76** (**IC₉₅% = [1,23 ; 2,53]**). Il a été observé un effet-dose avec la dose cumulée de tacrolimus et la durée d'exposition :

Résultats en fonction de la dose cumulée de tacrolimus :

- ≤ 0,05 g : RI ajusté = 0,81 (**IC₉₅% = [0,45 ; 1,47]**)
- > 0,05 g à 0,10 g : RI ajusté = 2,11 (**IC₉₅% = [1,13 ; 3,95]**)
- > 0,10 g : RI ajusté = 5,25 (**IC₉₅% = [3,21 ; 8,56]**)

Résultats en fonction de la durée d'exposition :

- 1 – 120 jours : RI ajusté = 1,48 (**IC₉₅% = [0,96 ; 2,28]**)
- 121 – 240 jours : RI ajusté = 1,31 (**IC₉₅% = [0,57 ; 3,01]**)
- > 240 jours : RI ajusté = 4,68 (**IC₉₅% = [2,49 ; 8,80]**)

Le ratio d'incidence des lymphome T cutanés a été corrigé pour prendre en compte différents types de biais (analyse de biais probabiliste) :

- Type de prescripteur : RI corrigé = 1,80 (IC_{95%} = [1,25 ; 2,58])

Le RI a été estimé sur différentes temps d'évaluation pour rechercher le biais de causalité inverse :

- Période de latence : le RI ajusté est plus important à 0 et 6 mois qu'à 12 et 24 mois :
 - 0 mois : RI ajusté = 1,67 (IC_{95%} = [1,20 ; 2,31])
 - 12 mois : RI ajusté = 1,76 (IC_{95%} = [1,18 ; 2,62])
 - 24 mois : RI ajusté = 1,60 (IC_{95%} = [0,99 ; 2,59])
 - 48 mois : RI ajusté = 0,77 (IC_{95%} = [0,29 ; 2,04])
- Temps depuis le début de l'exposition : le RI ajusté a été plus important pour les temps d'exposition courts < 6 mois que pour des temps d'exposition plus long.
 - < 6 mois : RI ajusté = 1,34 (IC_{95%} = [0,64 ; 2,80])
 - ≥ 6 mois et < 24 mois : RI ajusté = 2,07 (IC_{95%} = [1,18 ; 3,61])
 - ≥ 24 mois et < 60 mois : RI ajusté = 2,09 (IC_{95%} = [1,25 ; 3,48])
 - ≥ 60 mois : RI ajusté = 0,25 (IC_{95%} = [0,03 ; 1,87])

Ces résultats indiquent l'existence probable d'un biais protopathique (en limitant le risque de lymphomes à cellules T aux 4 premières années).

■ Conclusion

Les résultats de la 2^{ème} phase d'extension de l'étude JOELLE sont cohérents avec ceux de la 1^{ère} phase précédemment examinés par la Commission de la Transparence. Ces résultats ont montré des taux d'incidence de lymphomes T cutanés plus importants chez les adultes et des taux d'incidence de lymphomes tous types chez les enfants (environ 2 fois supérieur) traités par tacrolimus par rapport à ceux traités par dermocorticoïdes avec un effet dépendant de la dose cumulée de tacrolimus et de la durée d'exposition. Les analyses de sensibilité pour contrôler le biais protopathique n'ont pas permis d'écarter l'effet estimé par ce biais.

La relation entre exposition et survenue de lymphomes T cutanés et tacrolimus comparé aux dermocorticoïdes n'a pas été retrouvé chez l'adulte lorsque le ratio d'incidence a été corrigé en tenant compte du type de prescripteur (analyse de biais probabiliste).

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où cette étude comporte de nombreux biais.

En effet, la dermatite atopique et la sévérité de celle-ci ont par elles-mêmes été associées à un risque augmenté de lymphome dans la littérature¹⁸. Ce lien pourrait générer une variable confondante dans l'indication car les patients atteints de dermatite atopique plus sévère sont davantage susceptibles d'être traités par du tacrolimus ou du pimécrolimus. Cette variable confondante pourrait être plus pertinente pour le tacrolimus que pour le pimécrolimus car le tacrolimus est indiqué dans la dermatite atopique plus sévère.

Le type de prescripteur de la première prescription a été utilisé comme proxy pour remplacer les données manquantes, le dermatologue étant plus susceptible de voir des patients avec une forme sévère. Cependant, on ne peut pas exclure un biais de diagnostic concernant la sévérité de la dermatite atopique ou lié à une utilisation hors AMM du tacrolimus et du pimécrolimus pour une partie des patients.

Les dermatites atopiques plus sévères pourraient conduire à accroître la surveillance du patient, conduisant à un biais de surveillance. L'association la plus importante a été observée au cours des six premiers mois de traitement, ce qui pourrait être le fait d'une surveillance accrue.

Un biais protopathique concerne les lymphomes T cutanés qui peuvent être diagnostiqués et traités par erreur comme des dermatites atopiques pendant des années. Ceci entraînerait une surestimation de l'incidence des lymphomes T cutanés dans la population de l'étude.

¹⁸ Tennis P, Golfand JM and Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. Br J Dermatol 2011;165:465-73

La possibilité d'inclure des patients prévalents dans le groupe corticoïdes topiques est un facteur de confusion dans la mesure où le temps d'exposition n'est pas le même et où des événements pouvant survenir en début de traitements ne seront pas détectés.

Les patients ayant pu changer de traitement au cours du suivi, il est difficile d'attribuer un événement à l'un ou l'autre des traitements, y compris pour l'analyse « un seul traitement » car les patients étaient encore suivis pendant 6 mois après l'arrêt du médicament lorsqu'il était prescrit un autre traitement.

7.2.6 Autres informations

7.2.6.1 Enquête nationale de pharmacovigilance : surveillance de l'apparition de cancers cutanés et de lymphomes.

En 2008, l'ANSM avait demandé la mise en place d'un suivi national renforcé de pharmacovigilance coordonné par le CRPV de Toulouse et en collaboration avec le Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanées (GFELC). Cette enquête de pharmacovigilance avait pour objectif de surveiller l'apparition de cancers cutanés et de lymphomes chez les patients traités par PROTOPIC (tacrolimus monohydraté) pour une dermatite atopique. Le 5 mars 2021, l'ANSM a notifié au laboratoire à travers un courrier **l'arrêt de cette enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité PROTOPIC (tacrolimus monohydraté)**, selon l'avis du Comité scientifique permanent de Surveillance et pharmacovigilance du 15 décembre 2020, car pendant cette période de suivi de 20 mois (01/01/2019 au 30/08/2020) aucune donnée (notifications, données de la littérature, résultats d'études pharmaco-épidémiologiques) n'a apporté de nouvel élément permettant d'écarter définitivement un risque de cancer associé à PROTOPIC (tacrolimus monohydraté).

7.2.6.2 Meta-analyse de tolérance

Le laboratoire a fourni les résultats de la méta-analyse de Lam et al. (2021)¹⁹ ayant évalué l'association entre l'utilisation des inhibiteurs topiques de la calcineurine (tacrolimus et pimécrolimus) et le risque de survenue de lymphomes, de myélomes et de kératomes en comparaison avec des patients sans traitement ou traités par des dermocorticoïdes.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur les bases : MEDLINE, EMBASE, et WEB OF SCIENCE jusqu'en août 2020

Cette méta-analyse a inclus des études observationnelles publiées, ayant pour objectif d'évaluer l'association entre l'utilisation d'inhibiteurs topiques de la calcineurine et le risque de survenue d'un cancer. Les études observationnelles ont été incluses si elles rapportaient une estimation de l'effet pour le risque de survenue de cancer chez les patients traités par un inhibiteur topiques de la calcineurine par rapport à un groupe contrôle (incluant des comparateurs actifs et non actifs).

Les critères d'inclusions des patients n'étaient pas restrictifs car la population étudiée n'était pas limitée à un stade particulier de la dermatite atopique (c.a.d modéré ou sévère), d'âge ou de sexe. Tous les articles ont été évalués indépendamment et deux fois par deux examinateurs différents. Le risque de biais de sélection des études a été évalué à l'aide de l'échelle Newcastle-Ottawa, et au total sur les 2464 publications identifiées à partir des bases citées précédemment, 11 études ont répondu aux critères d'inclusion.

Résultats :

¹⁹ Lam M, Zhu JW, Tadrous M, Drucker AM. Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Risk of Cancer, Including Lymphoma, Keratinocyte Carcinoma, and Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2021;157(5):549–558. doi:10.1001/jamadermatol.2021.0345

Un total de 8 études de cohortes et 3 études cas-témoins ont été incluses. Cependant, seules les études de cohortes ont été finalement retenues pour la méta-analyse, pour limiter l'hétérogénéité des résultats (trop peu de cas de cancers étant reportés dans les études de cas témoins). Les études de cohortes ont inclus un total de 408 366 patients (adultes et enfants) traités par tacrolimus topique ou pimécrolimus, comparés à 1 764 313 patients dans le groupe sans traitement et 1 067 280 patients dans le groupe sous dermocorticoïdes.

Les résultats de la méta-analyse sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 - Résultats de la méta-analyse

Type de cancers	Analyse groupée tacrolimus et pimécrolimus	Tacrolimus seul
Tous cancers (adultes et enfants)	RR = 1,03 (IC 95% : [0,92 ; 1,16] ; I ² = 10 %)	RR = 0,93 (IC 95% : [0,81 ; 1,06] ; I ² = 0 %)
Tous cancers (enfants seulement)	RR = 1,10 (IC 95% : [0,59 ; 2,06] ; I ² = 0 %)	NA
Mélanome malin vs comparateur sans traitement (adultes et enfants).	RR = 0,54 (IC 95% : [0,33 ; 0,86] ; I ² = 0 %)	NA
Mélanome malin vs dermocorticoïdes (adultes et enfants).	RR = 1,03 (IC 95% : [0,78 ; 1,37] ; I ² = 36 %)	NA
Tous lymphomes vs comparateur sans traitement (adultes et enfants).	RR = 1,86 (IC 95% : [1,39 ; 2,49] ; I ² = 27 %)	RR = 2,20 (IC 95% : [0,96 ; 5,07] ; I ² = 70 %)
Tous lymphomes vs dermocorticoïdes (adultes et enfants)	RR = 1,35 (IC 95% : [1,13 ; 1,61] ; I ² = 0 %)	NA
Tous lymphomes vs dermocorticoïdes (enfants)	RR = 1,78 (IC 95% : [0,85 ; 3,75] ; I ² = 35 %)	NA

RR = risque relatif ; IC = intervalle de confiance ; I² = score d'hétérogénéité

Les résultats de cette revue systématique et de cette méta-analyse suggèrent une association entre l'utilisation des inhibiteurs topiques de la calcineurine et le risque de lymphome, mais pas celui d'autres cancers.

Compte tenu du faible risque absolu de lymphome (35 %), l'augmentation potentielle du risque attribuable à l'utilisation d'inhibiteur topique de la calcineurine pour un patient donné est probablement très faible.

La portée des résultats de cette méta-analyse est limitée notamment par :

- la petite taille d'échantillon de certaines études incluses avec des périodes de suivi relativement courtes,
- le caractère observationnel des études incluses, qui est source de nombreux biais,
- la possibilité d'un biais protopathique, dans lesquels des cas précoces de lymphome, y compris le lymphome cutané à cellules T, peuvent être diagnostiqués à tort comme une dermatite atopique et traités par des inhibiteurs topiques de la calcineurine, ce qui entraîne une surestimation de l'effet de ces traitements.

07.3 Données d'utilisation

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2021), le nombre de prescriptions de PROTOPIC est estimé à 40 186 prescriptions dont 14 156 pour la pommade à 0,03 % et 26 030 prescriptions pour la pommade à 0,1 %.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

07.4 Résumé & discussion

Lors de l'évaluation initiale de PROTOPIC (tacrolimus monohydrate), la Commission avait souligné les incertitudes sur l'effet du tacrolimus sur l'immunité cellulaire, le risque d'infections ou de cancers, incertitudes qui avaient conduit l'EMA à demander des données de tolérance complémentaires. Lors de la réévaluation du rapport bénéfice/risque en 2006, les données fournies n'avaient pas permis d'écarter ces risques et l'EMA avait demandé la mise en place de deux larges études prospectives de tolérance (études PASS : *Post Authorization Safety Studies*) :

- L'étude **APPLES** : *A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Tacrolimus Ointment for the treatment of Atopic Dermatitis* pour étudier sur 10 ans le risque de cancers dans une large cohorte pédiatrique atteinte de DA, et traitée par tacrolimus (le protocole prévoyait l'inclusion de 8 000 patients).
- L'étude **JOELLE** : *Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin cancer Evaluation* pour évaluer et comparer le risque de survenue de lymphomes et de cancers de la peau dans 3 groupes de patients adultes et enfants : des patients traités par les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus et pimécrolimus), ceux traités par dermocorticoïdes et une cohorte de patients appariés, non traités. Ces analyses ont été effectuées sur des données collectées à partir de registres ou de bases longitudinales, aux Pays-Bas, en Suède, au Danemark et au Royaume-Uni.

Lors de des différentes réévaluations des spécialités PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) par la Commission de la Transparence, celle-ci avait souhaité être destinataire des résultats de ces études.

Dans le cadre de la présente réévaluation, le laboratoire a fourni les résultats définitifs des études de tolérance APPLES et JOELLE et ceux d'une méta-analyse qui avait également pour objectif d'évaluer le risque de cancer, ainsi que les informations concernant le plan de gestion des risques (PGR) et les données de pharmacovigilance. Aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité n'a été fournie. Les données cliniques d'efficacité fournies lors de l'inscription sont toutefois rappelées ci-après.

► Rappel des données cliniques d'efficacité

➤ Traitement des poussées

L'efficacité et la tolérance du tacrolimus pommade dans le traitement des poussées de la dermatite atopique modérée à sévère ont été évaluées à travers 3 études de supériorité versus dermocorticoïde (hydrocortisone), randomisées, en double aveugle, multicentrique chez l'adulte, l'enfant ou l'adolescent atteints de dermatite atopique modérée à sévère :

- Chez l'adulte, le tacrolimus 0,1 % (2 applications par jour) a été supérieur à l'hydrocortisone (butyrate d'hydrocortisone à 0,1 % sur le tronc et les extrémités, acétate d'hydrocortisone à 1 % sur le visage et le cou, 1 à 2 applications par jour) en termes de réponse mEASI 60 % à 3 mois : **71,6 % vs 50,8 % respectivement (p < 0,001)** ;
- Chez des enfants et adolescents âgés de 2 à 15 ans, le tacrolimus 0,03 % et 0,1 % (2 applications par jour) a été supérieur à l'acétate d'hydrocortisone 1 % (1 à 2 applications par jour) en termes d'AUC du score mEASI, exprimé en pourcentage par rapport à la valeur initiale pondérée sur la période de traitement (3 semaines) : **44,8 % et 39,8 % versus 64,0 % respectivement (p < 0,001 pour les deux dosages)** ;
- Chez l'enfant (à partir de 2 ans), le tacrolimus à 0,03 % (1 ou 2 applications par jour) a été supérieur à l'acétate d'hydrocortisone 1 % (2 applications par jour) sur le critère de jugement principal : respectivement 70,0 % et 78,7 % versus 47,2 % (p < 0,001 pour les deux dosages) sur le pourcentage de diminution du score mEASI entre l'état initial et la fin du traitement : **70,0 % et**

78,7 % versus 47,2 % respectivement (p < 0,001 pour les deux dosages). Le tacrolimus pommade 0,03 % appliqué deux fois par jour a été plus efficace qu'une fois par jour.

Dans la quatrième étude, ouverte et non comparative, dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance à long terme du tacrolimus pommade, environ 800 patients (âgés ≥ 2 ans) ont reçu du tacrolimus pommade à 0,1 % de façon intermittente ou continue pendant 4 ans, avec 300 patients recevant le traitement pendant au moins trois ans et 79 patients recevant le traitement pendant au minimum 42 mois. Les résultats suggèrent le maintien de l'efficacité sur la totalité de la période.

➤ **Traitement préventif des poussées dans les formes sévères récurrentes (traitement d'entretien)**

L'efficacité et la tolérance de tacrolimus pommade dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique ont été évaluées au cours de deux études de phase III, de supériorité versus placebo (excipient), randomisées, en double aveugle, à la méthodologie similaire, chez des patients ayant une DA légère à sévère répondeurs IGA ≤ 2 à un traitement de 6 semaines par tacrolimus (2 applications par jour) :

- une première étude chez des patients âgés de 16 ans (considérés comme une population adulte),
- une deuxième étude chez des enfants et adolescents âgés de 2 à 15 ans.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit le tacrolimus pommade (0,1 % chez l'adulte ; 0,03 % chez l'enfant) soit l'excipient (placebo), une fois par jour deux fois par semaine le lundi et le jeudi. Si une exacerbation de la maladie survenait, les patients étaient traités, avec levée de l'aveugle, par tacrolimus deux fois par jour pendant un maximum de 6 semaines jusqu'à ce que le score IGA redevienne ≤ 2.

Dans les 2 études, dans une analyse en sous-groupes a posteriori chez les patients ayant une DA modérée à sévère (2/3 de l'effectif), après 12 mois de suivi, le nombre de poussées²⁰ de la maladie nécessitant une « intervention thérapeutique substantielle » au cours de la période en double aveugle (critère de jugement principal) a été de :

- chez l'adulte (n = 183) : 1,0 poussée 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], p < 0,001).
- chez l'enfant et l'adolescent (2 à 15 ans, n = 166) : 1,0 poussée 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], p < 0,001).

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

► **Résumé des nouvelles données de tolérance**

Etude APPLES

L'étude APPLES a permis d'obtenir un suivi de cohorte d'environ 8 000 patients jusqu'à 10 ans. Les résultats de cette étude ne montrent pas d'augmentation du risque d'incidence de cancers chez les enfants traités par PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) 0,03 % et 0,1 % par rapport à l'incidence générale dans la population d'étude : **6 cas de cancers** ont été observés au cours de l'étude, soit un taux standardisé d'incidence (SIR) de **1,01 (IC_{95%} = [0,37 ; 2,20])**.

Etude JOELLE

L'étude JOELLE a permis un suivi d'environ 33 000 enfants et 127 000 adultes jusqu'à 10 ans à travers 4 bases de données européennes. Les résultats de la phase 2 de JOELLE sont cohérents avec les résultats obtenus dans la phase 1 de l'étude et précédemment évalués par la Commission de la Transparence.

En effet, les résultats n'ont pas montré d'augmentation des cancers de la peau et des lymphomes de tous types chez l'adulte en association avec l'utilisation du tacrolimus sur le long terme avec :

- un ratio d'incidences (RI) ajusté pour les cancers cutanés non-mélanomes chez l'adulte de 1,04 (IC_{95%} = [1,00 ; 1,09]) et

²⁰ définie comme une exacerbation avec un IGA entre 3 et 5 (c'est-à-dire dermatite atopique modérée, sévère ou très sévère) le premier jour de la poussée et nécessitant plus de 7 jours de traitement.

- un RI pour les lymphomes de tous types de 1,04 (IC_{95%} = [0,90 ; 1,20]).

En revanche, il a été observé une augmentation des lymphomes de tous types chez l'enfant et des lymphomes T cutanés chez l'adulte :

- RI ajusté pour les **lymphomes de tous types chez l'enfant de 2,49 (IC_{95%} = [1,32 ; 4,70])** ;
- RI ajustée pour les **lymphomes T cutanés chez l'adulte : RI ajusté de 1,76 (IC_{95%} = [1,23 ; 2,53])**

Cette relation n'a pas été retrouvée chez l'adulte lorsque le ratio d'incidence a été corrigé en tenant compte du type de prescripteur (analyse de biais probabiliste).

Dans les deux études PASS, il existe des incertitudes principalement liées aux nombreux biais (biais de classification, biais d'indication, biais protopathique et biais de surveillance), par conséquent les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Méta-analyse de Lam et al (2021)¹⁵

Les résultats de la méta-analyse de tolérance Lam et al n'ont pas montré d'augmentation du risque de cancer avec l'utilisation des inhibiteurs topiques de la calcineurine. Il n'a pas été observé de différence majeure dans les analyses, entre les adultes et les enfants.

PSUR, PGR et RCP

Les données issues des PSUR couvrant la période de 2019 à 2021, rapportent une exposition de 2,27 millions de patients-années et après analyse de ces données, aucun nouveau signal de tolérance n'a été retenu par rapport à ceux déjà décrits dans le RCP.

Les résultats des 2 études PASS sont cohérents avec les données accumulées au cours du temps sur le tacrolimus topique et ont donné lieu à la mise à jour du PGR par la suppression des risques importants identifiés, des risques importants potentiels (lymphomes cutanés à cellule T et autres lymphomes, mélanomes et cancers cutanés, et utilisation de PROTOPIC chez les enfants de 2 à 16 ans) et des informations importantes considérées comme manquantes, car suffisamment caractérisés.

Par ailleurs le RCP a été également mis à jour en supprimant les éléments relatifs au risque de tumeurs malignes. De plus, l'ANSM a clôturé l'enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité PROTOPIC (tacrolimus monohydrate).

Discussion

Cette demande de réévaluation fait suite au dépôt des résultats définitifs des études post-AMM de tolérance (PASS) APPLES et JOELLE, conformément à la demande de la Commission dans ses précédentes évaluations.

Aucune donnée nouvelle clinique d'efficacité n'a été fournie. Les données précédentes avaient montré la supériorité du tacrolimus par rapport à l'hydrocortisone chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte en traitement des poussées, avec une quantité d'effet qui peut être considérée comme modérée (différences de l'ordre de 20 %). Des données complémentaires avaient montré la supériorité du tacrolimus par rapport à un dermocorticoïde fort (fluticasone) chez des adultes et adolescents (≥ 16 ans) précédemment traités par dermocorticoïdes et ayant obtenu une réponse complète ou incomplète (IGA ≤ 2). Dans des conditions similaires, la non-infériorité du tacrolimus par rapport à la fluticasone avait été démontrée chez l'enfant (2-15 ans).

Toutefois, il persistait des doutes sur la tolérance compte tenu du risque de lymphomes et de cancers cutanés, et compte tenu pour l'enfant, de la faible fréquence des échecs au traitement par dermocorticoïdes, des réactions locales (irritations, brûlures), de la formulation en pommade du tacrolimus qui rend l'habillage des enfants difficile, la Commission avait conclu en 2013 et 2019 à un SMR faible chez l'adulte uniquement dans les formes sévères et un SMR insuffisant chez l'enfant à partir de 2 ans. Pour rappel, lors de l'examen initial en 2002, la commission avait conclu, dans les formes modérées à sévères, à un SMR modéré chez l'adulte et faible chez l'enfant (2-16 ans). En 2011, la Commission avait conclu à un SMR insuffisant pour le traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant 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.

A la lumière des résultats des deux études post-AMM de tolérance observationnelles, un lien entre le traitement par le tacrolimus en pommade et le développement de tumeurs malignes n'a pas été confirmé, cependant, des conclusions définitives ne peuvent être tirées étant donné les limites et les biais nombreux (notamment le biais protopathique) présents dans ces études.

Par ailleurs, selon l'avis du Comité scientifique de surveillance et pharmacovigilance de l'ANSM du 15 décembre 2020, l'enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) a été clôturée car pendant cette période de suivi de 20 mois (01/01/2019 au 30/08/2020) aucune donnée (notifications, données de la littérature, résultats d'études pharmaco-épidémiologiques) n'a apporté de nouvel élément permettant d'associer un risque de cancer à PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) sans qu'il ne puisse être définitivement exclu.

Sur la base de ces nouveaux éléments, tous les risques importants identifiés ou potentiels, ainsi que les informations importantes manquantes, identifiées dans la dernière réévaluation de la spécialité en 2019 (version 16.0 datant du 23 juillet 2020) ont été supprimés dans la nouvelle version du PGR de PROTOPIC 0,03 % pommade et PROTOPIC 0,1 % pommade (tacrolimus monohydrate).

En conclusion de ces différentes études et enquêtes, et malgré la suppression des risques importants du PGR, 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.

Dans la mesure où :

- les données cliniques d'efficacité précédemment fournies avaient démontré la supériorité du tacrolimus par rapport à l'hydrocortisone (dermocorticoïde faible) et une efficacité comparable versus la fluticasone (dermocorticoïde fort) chez des patients ayant insuffisamment répondu aux traitements conventionnels, dont les dermocorticoïdes ;
- les nouvelles données de tolérance n'ont pas confirmé le risque de lymphomes et de cancers cutanés en lien avec une exposition topique par tacrolimus mais ce risque n'étant pas complètement écarté compte tenu des biais nombreux dans les études de tolérance post-AMM,

l'impact de PROTOPIC 0,03 % (tacrolimus monohydrate), pommade, sur la morbidité est faible. Son impact sur la qualité de vie n'a pas été démontré.

En conséquence, PROTOPIC 0,1 % et 0,03 % (tacrolimus monohydrate) apportent une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant dans le traitement des poussées de dermatite atopique en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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.

► Traitement des poussées

Selon les recommandations internationales^{21,22}, la prise en charge des poussées aiguës de la dermatite atopique repose dans un premier temps, chez l'enfant comme chez l'adulte et l'adolescent, sur l'utilisation des dermocorticoïdes. On peut avoir recours à la technique du « wet wrapping²³ » en cas de réponse insuffisante.

Le tacrolimus topique (PROTOPIC) a une AMM dans le traitement des poussées de la DA modérée à sévère de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant (à partir de 2 ans) en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes et de la photothérapie et il est proposé dans les recommandations à ce stade de la stratégie, toutefois, la Commission de la Transparence a considéré dans son avis du 20 novembre 2013 confirmé le 22 mai 2019 que son service médical rendu était faible chez l'adulte (16 ans et plus) dans les formes sévères (insuffisant dans les formes modérées) et insuffisant chez l'enfant et l'adolescent (12-15 ans), quelle que soit la sévérité. Par conséquent, il n'est pris en charge par la solidarité nationale en France que chez l'adulte (16 ans et plus) dans les formes sévères.

La photothérapie, qui peut être une option thérapeutique chez l'adulte, en particulier dans la prise en charge de la phase chronique et en deuxième ligne dans les poussées aiguës en cas d'échec des traitements locaux, est utilisée de façon exceptionnelle dans la population pédiatrique en raison du peu de données disponibles chez ces patients, des conditions d'administration qui nécessitent des visites pluri-hebdomadaires chez un dermatologue équipé et la toxicité cumulative grave (risque mutagène/carcinogène notamment).

En France, les corticoïdes systémiques ne sont pas recommandés, même en cure courte, en raison du risque de rebond de la maladie à l'arrêt du traitement²⁴.

► **Traitement d'entretien (formes chroniques)**

La prévention des récurrences de la DA 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 également une AMM dans la prévention des poussées ou pour espacer les poussées chez les patients qui ont eu au moins 4 poussées dans l'année, toutefois, la Commission de la Transparence a considéré que le SMR 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 et des risques de mésusage ou de mauvaise observance mis en évidence dans une étude observationnelle.

En cas d'échec des dermocorticoïdes et de la photothérapie dans les formes chroniques sévères, on a recours à des immunosuppresseurs systémiques parmi lesquels la ciclosporine utilisée en première intention (mais non recommandée par l'AMM chez les patients de moins de 16 ans) et des médicaments sans AMM, le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil^{20,25,26}. L'utilisation de ces molécules repose sur un niveau de preuve faible, notamment dans la population pédiatrique, et doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance à long terme défavorable.

²¹ Karimkhani C. et al. Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. JAMA Dermatol 2014;150:945–51

²² Simpson EL. et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. J Am Acad Dermatol 2017;77:623–33.

²³ Sidbury R. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol 2014;71:327–49

²⁴ Hello M., Aubert H., Bernier C, Néel A. and Barbarot S. Dermatite atopique de l'adulte. Rev. Médecine Interne 2016;37:91–99.

²⁵ Sidbury R. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol 2014;71:327–49

²⁶ Wollenberg A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020;34:2717–44

On dispose également de traitements biologiques anti-interleukines, le dupilumab (anti-IL4 et anti-IL13, à partir de 6 ans) et le tralokinumab (anti IL-13, chez l'adulte) administrés par voie sous-cutanée, et de 3 inhibiteurs de janus kinase administrés par voie orale, le baricitinib (chez l'adulte), l'upadacitinib (à partir de 12 ans) et l'abrocitinib (chez l'adulte). Chez l'adulte, ces traitements sont recommandés par la Commission de la Transparence uniquement en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

A l'exception du dupilumab, ces traitements ne sont pas remboursables à ce jour, toutefois, un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce post-AMM de RINVOQ (upadacitinib) a été adopté par la Haute autorité de santé le 25 Novembre 2021 dans l'indication suivante : « Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements commercialement disponibles. »

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

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 les 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 désormais 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 de PROTOPIC qui rend difficile l'habillage.

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 les formes récurrentes.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Traitement des poussées

▮ 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.

▮ Les spécialités PROTOPIC 0,03 % et 0,1 % (tacrolimus monohydrate), pommade entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique suspensif.

▮ Compte tenu de l'efficacité du tacrolimus similaire à celle des dermocorticoïdes forts après échec aux traitements conventionnels comportant des dermocorticoïdes et du risque de cancers cutanés et de lymphomes qui n'a pas été confirmé dans les études de tolérance post-AMM mais qui ne peut être complètement écarté compte tenu des nombreux biais dans les études, le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

▮ 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 de PROTOPIC qui rend difficile l'habillage.

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.

▮ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques. En cas de non-réponse aux dermocorticoïdes, la cause doit en être recherchée telle qu'une mauvaise observance, une mauvaise qualité d'application ou une corticophobie. L'éducation thérapeutique peut alors permettre de poursuivre avec succès un traitement par dermocorticoïde. Les études ont montré qu'un dermocorticoïde fort utilisé après échec ou intolérance aux traitements conventionnels était aussi efficace que le tacrolimus chez l'enfant. Chez l'adulte, le pourcentage de répondants a été également important bien qu'inférieur à celui observé avec le tacrolimus. La ciclosporine et la photothérapie sont également des traitements de seconde intention dans les formes étendues et sévères chez l'adulte. Ces alternatives ont une application limitée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans du fait de leur toxicité.

Intérêt de santé publique

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée, par conséquent, les spécialités PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du traitement des poussées de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant.

Chez l'adulte et l'adolescent (16 ans et plus) :

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROTOPIC 0,03 % et 0,1 % (tacrolimus monohydrate), pommade, dans le traitement des poussées de la dermatite atopique de l'adulte, de l'adolescent (à partir de 16 ans) en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, y compris les dermocorticoïdes :

- reste faible dans les formes sévères.

- reste **insuffisant** dans les formes modérées pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale malgré l'absence d'alternatives disponibles en dehors de la reprise des dermocorticoïdes lorsqu'elle est possible.

Chez l'enfant et l'adolescent (2-15 ans) :

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROTOPIC 0,03 % (tacrolimus monohydrate), pommade, dans le traitement des poussées de la dermatite atopique modérée à sévère de l'enfant et de l'adolescent (2-15 ans) qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, y compris les dermocorticoïdes :

- devient **faible** dans les formes sévères,
- reste **insuffisant** dans les formes modérées pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale malgré l'absence d'alternatives disponibles en dehors de la reprise des dermocorticoïdes lorsqu'elle est possible.

9.1.2 Traitement d'entretien

► 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.

► Les spécialités PROTOPIC 0,03 % et 0,1 % (tacrolimus monohydrate), pommade entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Du fait de l'absence de comparaison à un traitement actif (dermocorticoïdes) et dans la mesure où les nouvelles données de tolérance n'ont pas permis pas d'écarter le risque de cancers cutanés et de lymphomes lors d'une exposition prolongée par tacrolimus topique, le rapport efficacité/effets indésirables du tacrolimus dans cette indication ne peut pas être apprécié.

► Dans la mesure où le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être apprécié et compte tenu des risques de mésusage ou de mauvaise observance mis en évidence dans une étude observationnelle antérieure, les spécialités PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) n'ont actuellement pas de place dans la stratégie thérapeutique de la prévention des rechutes de dermatite atopique.

► Il existe des alternatives thérapeutiques. 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) et à des traitements systémiques immunosuppresseurs conventionnels (dont la ciclosporine en 1^{ère} intention), des anti-interleukines et des anti-JAK.

Intérêt de santé publique

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : par conséquent, les spécialités PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROTOPIC 0,03 % et 0,1 % (tacrolimus monohydrate), pommade, est **insuffisant** dans le traitement d'entretien dans les formes récurrentes de la dermatite atopique modérée à sévère, tel que libellé dans l'AMM, pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

9.1.3 Conclusion

La Commission donne un avis favorable :

- au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement des poussées de la dermatite atopique sévère de l'adulte et de l'adolescent (16 ans et plus), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes,
- à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement des poussées de la dermatite atopique sévère de l'enfant (2 ans à 15 ans), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

▮ Taux de remboursement proposé : 15 %

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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).

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Traitement des poussées

Chez l'adulte et l'adolescent de 16 ans plus : maintien de l'avis précédent.

Chez l'enfant et l'adolescent (2 à 15 ans) :

Compte tenu de :

- de l'efficacité du tacrolimus similaire à celle des dermocorticoïdes forts après échec aux traitements conventionnels comportant des dermocorticoïdes,
- du profil de tolérance, notamment :
 - le risque de cancers cutanés et de lymphomes qui n'a pas été confirmé dans les études de tolérance post-AMM mais qui ne peut être complètement écarté compte tenu des nombreux biais dans les études,
 - le risque de réactions locales (irritations, brûlures) et de passage systémique accru en cas d'altération de la barrière cutanée ou d'occlusion,
- de la forme pommade qui rend difficile l'habillage,
- et par conséquent de l'intérêt limité du tacrolimus (surface des lésions peu étendues, visage, courte durée de traitement et limitation de la fréquence d'utilisation),

PROTOPIC (tacrolimus monohydrate), pommade, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux dermocorticoïdes chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 15 ans ayant une dermatite atopique sévère qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

9.2.2 Traitement d'entretien

Maintien de l'avis précédent.

09.3 Population cible

9.3.1 Traitement des poussées

Chez l'adulte et l'adolescent (16 ans et plus), la réévaluation de la spécialité PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) n'est pas de nature à modifier la population cible des patients chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans, depuis le dernier examen par la Commission de la Transparence en 2019).

Chez l'enfant 2-15 ans, la population cible de PROTOPIC (tacrolimus monohydrate), est définie par les patients ayant une dermatite sévère en échec des traitements conventionnels (y compris les dermocorticoïdes).

D'après les données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), la population comprise entre 2 et 15 ans est estimée à 11 330 555 d'enfants au 1^{er} janvier 2022.

Dans l'étude EPI-CARE, la prévalence de la dermatite atopique tous stades confondus, dans la population pédiatrique en France est de 17,1 %²⁷, soit une population d'environ 1,9 millions en appliquant cette prévalence à la population française.

Dans cette même étude, environ 5 % des enfants tous âges confondus avaient d'une dermatite atopique sévère soit une population de 104 500 enfants.

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données épidémiologiques sur la population de patients âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique sévère en échec des traitements topiques, qui nécessiteraient donc un traitement systémique.

Selon avis d'experts, environ 22,5 %²⁸ des formes sévères de l'enfants nécessiteraient un traitement systémique et seraient donc en échec des traitements topiques ou la photothérapie.

Par conséquent, la population cible de PROTOPIC (tacrolimus monohydrate) dans la population des enfants et adolescents âgés de 2 à 15 ans pourrait être estimée à au moins 23 500 enfants âgés de 2 à 15 ans.

9.3.2 Traitement d'entretien

Sans objet.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

²⁷ EPI-CARE (Epidemiology of Children with Atopic Dermatitis Reporting on their Experience). Country report: France. 29 August 2019 (avis DUPIXENT du 21 avril 2021)

²⁸ Voir avis DUPIXENT du 21 avril 2021. Pourcentage estimé à partir d'une enquête réalisée par le laboratoire auprès des prescripteurs.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 29/12/2021 Date d'examen : 18/05/2022 Date d'adoption : 01/06/2022 Date d'audition : 20/07/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	PROTOPIC 0,1 %, pommade Tube de 30 g (CIP : 34009 359 223 1 1) PROTOPIC 0,03 %, pommade Tube de 30 g (CIP : 34009 359 221 9 9)
Demandeur	LEO PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 28/02/2002 Date des principaux rectificatifs d'AMM : - 19/05/2004 : modifications importantes des rubriques « Posologie », « Mises en garde et précautions d'emploi », « Effets indésirables » (voir avis du 27 octobre 2004) ; - 10/06/2005 : effets indésirables (ajout de la rosacée) ; - 12/06/2006 : 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 (TCI) par l'EMA ; - 03/05/2007 : pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 2 ans, données de sécurité précliniques ; - 26/02/2009 : extension d'indication dans le traitement d'entretien ; - 16/12/2015 : modification de la rubrique « Effets indésirables » ; - 16/06/2016 : transfert de Titulaire d'AMM - 01/10/2016 : transfert d'Exploitant - 30/06/2018 : mention de la présence de 2 antioxydants au sein de la liste des excipients - 21/08/2020 : modification de l'information produit, suite aux résultats des études APPLES
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux dermatologues et aux pédiatres. Médicament d'exception.
Code ATC	D11AH01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire