



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 mai 2019

tacrolimus monohydraté

PROTOPIC 0,03 POUR CENT, pommade

Tube de 30 g (CIP : 34009 359 221 9 9)

PROTOPIC 0,1 POUR CENT, pommade

Tube de 30 g (CIP : 34009 359 223 1 1)

Laboratoire LEO PHARMA

Code ATC	D11AH01 (médicaments pour les dermatites, inhibiteur de la calcineurine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>➤ PROTOPIC 0,03 %, pommade :</p> <p>« Protopic 0,03 % pommade est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans.</p> <p><u>Traitement des poussées :</u></p> <p>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.</p> <p>Enfant (2 ans et plus) 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.</p> <p><u>Traitement d'entretien :</u> 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</p>

	<p>maximum (disparition ou quasi disparition des lésions ou lésions légères). »</p> <p>➤ PROTOPIC 0,1 %, pommade :</p> <p>« Protopic 0,1 % pommade est indiqué chez les adultes et les adolescents (16 ans et plus)</p> <p><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. »</p> <p><u>Traitement d'entretien :</u> 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). »</p>
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date de l'AMM : 28/02/2002 (procédure centralisée)</p> <p>Date des principaux rectificatifs d'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none">- 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 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 » <p>Engagement dans le cadre de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none">- Etude JOELLE- Etude Apples- Rapport annuel sur l'utilisation de PROTOPIC chez les enfants âgés de moins de 2 ans (suite à la lettre aux professionnels de santé envoyée en 2012)										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>Prescription réservée aux dermatologues et aux pédiatres.</p> <p>Médicament d'exception</p>										
Classification ATC	<table><tr><td>D</td><td>Médicaments dermatologiques</td></tr><tr><td>D11</td><td>Autres préparations dermatologiques</td></tr><tr><td>D11A</td><td>Autres préparations dermatologiques</td></tr><tr><td>D11AH</td><td>Produits pour dermatites, à l'exclusion des corticostéroïdes</td></tr><tr><td>D11AH01</td><td>Tacrolimus</td></tr></table>	D	Médicaments dermatologiques	D11	Autres préparations dermatologiques	D11A	Autres préparations dermatologiques	D11AH	Produits pour dermatites, à l'exclusion des corticostéroïdes	D11AH01	Tacrolimus
D	Médicaments dermatologiques										
D11	Autres préparations dermatologiques										
D11A	Autres préparations dermatologiques										
D11AH	Produits pour dermatites, à l'exclusion des corticostéroïdes										
D11AH01	Tacrolimus										

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans à compter du 15/05/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 20/11/2013, la Commission avait considéré que le SMR de PROTOPIC :

- était devenu insuffisant (au lieu de faible initialement) chez l'enfant (2 ans et plus) dans le traitement des poussées de la dermatite atopique sévère qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes¹.
- était devenu faible (au lieu de modéré initialement) chez l'adulte et l'adolescent (16 ans et plus) dans le traitement des poussées de dermatite atopique sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.
- restait insuffisant dans le traitement des poussées de la dermatite atopique modérée de l'adulte et de l'enfant et dans le traitement d'entretien.

Le laboratoire sollicite le maintien du remboursement dans l'indication « Traitement de la dermatite atopique sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes ».

¹ PROTOPIC n'est plus remboursable chez l'enfant depuis le 25 juillet 2014 (JO du 31 juillet 2014).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

➤ **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 :

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.

Enfant (2 ans et plus)

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.

Traitement d'entretien :

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). »

➤ **PROTOPIC 0,1 %, 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 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). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

4.2.1 Méta-analyse de Legendre et al. (2015)²

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer le risque de lymphome et le rôle des traitements topiques chez les patients atteints de dermatite atopique. Le faible niveau de preuves des études incluses (études de cohorte et études cas-témoin), leur faible nombre et l'hétérogénéité élevée des résultats ne permettent pas de conclure sur le risque de lymphome chez les patients traités par PROTOPIC.

4.2.2 Etude observationnelle JOELLE (Protopic JOint European Longitudinal Lymphoma and skin cancer Evaluation)

Compte tenu du biais protopathique³ 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, pimecrolimus, dermocorticoïdes ou non traités par l'un ou l'autre de ces médicaments.

L'étude JOELLE a été ainsi mise en place.

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 topique et pimecrolimus 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 pimecrolimus 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

² Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2015;72:992-1002

³ 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.

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 pimecrolimus dans chaque base et s'est terminée le 31 décembre 2015.

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, pimecrolimus 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 2014 (extension de l'étude, rapport non disponible).

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
- pimecrolimus topique
- dermocorticoïdes d'activité modérée à très forte
- pas de 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 pimecrolimus 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 pimecrolimus 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 pimecrolimus 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 pimecrolimus. La même approche a été utilisée pour le pimecrolimus. 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 pimecrolimus.

Prise en compte des biais :

- **Biais de classification :**

Les événements recherchés ont d'abord été validés pour les patients traités puis dans un 2^{ème} 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 pimecrolimus 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, 19 948 enfants et 66 127 adultes débutant un traitement par tacrolimus topique ont été appariés à 79 700 enfants et 264 482 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 2,2 ans (Suède) à 4,2 ans (Royaume-Uni) chez les enfants, et de 2,2 ans (Suède) à 3,6 ans (Danemark et Royaume-Uni) 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 44,5 % et 58,9 % ont reçu une seule prescription de tacrolimus, entre 29,9 % et 33,3 % ont reçu 2 à 4 prescriptions et entre 8,6 % et 23,7 % ont reçu au moins 5 prescriptions et le nombre maximum de prescriptions allait de 46 à 132 ;
- entre 47 % et 59 % avaient entre 2 et 10 ans ;
- en Suède, 4,8 % des enfants ont eu au moins 5 ans de suivi contre 39,7 % à 44,7 % dans les autres bases ;
- la co-prescription de corticoïdes systémiques allait de 0,7 % à 8,4 % et la co-prescription d'antipsoriatiques allait de moins de 1,0 % à 11,6 %.

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

- entre 55,2 % et 62,8 % ont reçu une prescription de tacrolimus, entre 28,6 % et 33,7 % ont reçu entre 2 et 4 prescriptions et entre 8,3 % et 16,0 % ont reçu au moins 5 prescriptions le nombre maximum de prescriptions allait de 83 à 145 ;
- environ 55 % des patients avaient entre 35 et 64 ans ;
- en Suède, 4 % des adultes ont eu un suivi d'au moins 5 ans contre 36,5 % à 43,8 % dans les autres bases.
- la co-prescription de corticoïdes systémiques allait de 5,9 % à 16,9 % et la co-prescription d'antipsoriatiques allait de moins de 2,0 % à 16,9 %.

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 0,104/1 000 personnes-années chez les patients qui ont utilisé uniquement le tacrolimus versus 0,021/1 000 personnes-années chez ceux traités par dermocorticoïdes, soit un ratio d'incidence (RI) ajusté de 5,26 (IC_{95%} = [1,14 ; 24,29]).

Le RI des lymphomes T cutanés entre tacrolimus et dermocorticoïdes a été corrigé en fonction du type de prescripteur pour prendre en compte le biais d'indication (analyse de biais probabiliste) :

- Type de prescripteur : RI corrigé = 3,74 (IC_{95%} = [1,00 ; 14,06])

Le RI a été estimé sur différents temps d'évaluation pour rechercher l'existence d'un biais protopathique :

- Période de latence : le RI ajusté a été plus important à 0 et 6 mois (4,08 et 5,26) qu'à 12 et 24 mois (3,98 et 2,29)
 - 0 mois : RI ajusté = 4,08 (IC_{95%} = [0,99 ; 16,81])
 - 6 mois : RI ajusté = 5,26 (IC_{95%} = [1,14 ; 24,29])
 - 12 mois : RI ajusté = 3,98 (IC_{95%} = [0,75 ; 21,21])
 - 24 mois : RI ajusté = 2,29 (IC_{95%} = [0,15 ; 35,10])
- Temps depuis le début de l'exposition : le RI ajusté a été plus important entre 6 et 24 mois et 24 à 60 mois qu'après 60 mois.
 - < 6 mois : 0 cas
 - ≥ 6 mois et < 24 mois : RI ajusté = 6,28 (IC_{95%} = [1,47 ; 26,71])
 - ≥ 24 mois et < 60 mois : RI ajusté = 5,30 (IC_{95%} = [0,37 ; 75,16])
 - ≥ 60 mois : 0 cas

Ces résultats indiquent l'existence probable d'un biais protopathique.

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 3,267/1 000 personnes-années chez les patients traités uniquement par tacrolimus versus 2,8621 000 personnes-années chez ceux traités par dermocorticoïdes, soit un RI ajusté de 1,12 (IC_{95%} = [1,01 ; 1,23]).

Aucune évolution du taux de carcinome basocellulaire vers un carcinome épidermoïde n'a été observée chez les patients traités par tacrolimus topique diagnostiqué avec un cancer cutané non-mélanome, contrairement aux patients transplantés traités par tacrolimus systémique.

L'incidence brute des lymphomes de tous types a été de 0,410/1 000 personnes-années chez les patients traités uniquement par tacrolimus et de 0,256/1 000 personnes-années chez ceux traités par dermocorticoïdes, soit un RI ajusté de 1,47 (IC_{95%} = [1,10 ; 1,95]).

Par type de lymphome, le RI ajusté le plus élevé a été pour les lymphomes T cutanés : RI ajusté de 2,71 (IC_{95%} = [1,35 ; 5,44]). 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 :

- ≤ 0,005 g : RI ajusté = 1,81 (IC_{95%} = [0,71 ; 4,63])
- > 0,05 à 0,10 : RI ajusté = 3,39 (IC_{95%} = [1,22 ; 9,47])
- > 0,10 : RI ajusté = 6,19 (IC_{95%} = [2,28 ; 16,78])

Résultats en fonction de la durée d'exposition :

- 1-120 jours : RI ajusté = 2,03 (IC_{95%} = [0,87 ; 4,74])
- 121-240 jours : RI ajusté = 3,28 (IC_{95%} = [1,11 ; 9,65])
- > 240 jours : RI ajusté = 6,73 (IC_{95%} = [2,16 ; 20,95])

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 = 1,76 (IC_{95%} = [0,81 ; 3,79])

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

- Période de latence : le RI corrigé est plus important à 0 et 6 mois qu'à 12 et 24 mois :
 - 0 moi : RI corrigé = 2,54 (IC_{95%} = [1,38 ; 4,69])
 - 6 mois : RI corrigé = 2,71 (IC_{95%} = [1,35 ; 5,44])
 - 12 mois : RI corrigé = 3,08 (IC_{95%} = [1,48 ; 6,41])
 - 24 mois : RI corrigé = 3,89 (IC_{95%} = [1,46 ; 10,36])
- 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 corrigé = 4,03 (IC_{95%} = [1,37 ; 11,88])
 - ≥ 6 mois et < 24 mois : RI corrigé = 2,56 (IC_{95%} = [1,00 ; 6,55])
 - ≥ 24 mois et < 60 mois : RI corrigé = 3,21 (IC_{95%} = [1,34 ; 7,67])
 - ≥ 60 mois : RI corrigé = 2,36 (IC_{95%} = [0,54 ; 10,39])

Ces résultats indiquent l'existence probable d'un biais protopathique.

► Conclusion

Les résultats 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.

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 littérature⁴. 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 pimecrolimus. Cette variable confondante pourrait être plus pertinente pour le tacrolimus que pour le pimecrolimus car le tacrolimus est indiqué dans la dermatite atopique plus sévère.

Chez l'enfant, la prévalence de la dermatite atopique était de 1,3 % à 76,3 % et celle de la dermatite atopique sévère de 0,7 % à 8 %. Chez l'adulte, la prévalence de la dermatite atopique était de 0,6 % à 40,6 % et celle de la dermatite atopique sévère de 1 % à 2,9 %. Selon le laboratoire, ces faibles prévalences pourraient s'expliquer par le fait que pour trois des bases de données, les diagnostics étaient enregistrés après la sortie de l'hôpital, et les données sur la sévérité de la dermatite atopique n'étaient pas disponibles pour deux des bases. 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 pimecrolimus 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.

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.

4.2.3 Données de pharmacovigilance : PSUR_22 à 26 couvrant la période du 01/04/2012 au 31/03/2017).

En complément des PSUR et sur demande des autorités en date du 20 septembre 2006, le titulaire d'AMM s'est engagé à suivre l'utilisation de PROTOPIC chez l'enfant de moins de 2 ans en fournissant un rapport annuel nommé « Follow Up Measure » (FUM-33). Ce rapport annuel, basé sur les données d'exposition à PROTOPIC par âge et par concentration en Europe, est intégré dans les PSURs depuis le PSUR_22.

Sur l'ensemble de la période concernée, seules les données du PSUR_22 (période du 01/01/2012 au 31/03/2013) ont conduit aux modifications du RCP suivantes (modification du 30/08/2012) :

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : les mises en garde concernant le cancer, l'utilisation sur des lésions cancéreuses ou précancéreuses, les lymphadénopathies et l'exposition au soleil ont été reformulées afin d'en faciliter la compréhension. Une mise en garde concernant les lymphomes cutanés à cellules T a été ajoutée.
- Effets indésirables : ajout de « lymphomes cutanés à cellules T »

⁴ 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

Le 11 mai 2012, une mesure de minimisation du risque a été prise sous la forme d'une lettre d'information [*Dear Healthcare Professional Communication* (DHPC)] distribuée aux professionnels de santé en Europe, afin de renforcer le bon usage de PROTOPIC, rappelant les points suivants :

- PROTOPIC ne pas être utilisé en première intention ;
- il ne doit être prescrit que par des médecins spécialistes ;
- il ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 2 ans ;
- seul le dosage le plus faible (0,03 %) doit être utilisé chez l'enfant de 2 à 16 ans ;
- la durée du traitement doit être conforme aux mentions indiquées dans le RCP.

Pendant cette période, les données d'exposition chez l'enfant analysées dans le FUM-033.6 montrent que l'utilisation de PROTOPIC chez l'enfant de moins de 2 ans reste faible (3,1 % des patients).

4.2.4 Données du RCP

Depuis la dernière évaluation des spécialités PROTOPIC par la Commission de la transparence, le lentigo et l'herpès oculaire, à une fréquence inconnue, ont été ajoutés dans la rubrique « Effets indésirables » (Modification du 16/12/2015).

4.2.5 Plan de gestion des risques

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) des spécialités PROTOPIC en vigueur est la version 11.1 datée du 15 avril 2016.

Les risques identifiés importants sont :

- 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

Les risques potentiels importants sont :

- 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.

Les informations manquantes sont :

- 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.

Durant la période de ce rapport, une mesure de minimisation du risque a été prise sous la forme d'une lettre d'information [*Dear Healthcare Professional Communication* (DHPC)] distribuée le 11 mai 2012, aux professionnels de santé en Europe, afin de renforcer le bon usage de PROTOPIC.

Le plan de pharmacovigilance comprend également les activités additionnelles suivantes :

- Etude APPLES : cette étude se déroule sur une période de 10 ans, le rapport final est attendu en 2022.
- Etude JOELLE : Une phase II de l'étude est actuellement en cours ; elle consiste en un suivi des populations du 1er janvier 2012 à une date qui sera fixée en fonction du taux d'utilisation des médicaments et de la puissance statistique estimée en fonction des résultats de la phase I.
- Mesures de suivi d'efficacité de la DHPC envoyée en mai 2012 : tous les ans, rapport de surveillance de l'exposition des enfants de moins de 2 ans (FUM-33).

4.2.6 Conclusion

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

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 2018), le nombre de prescriptions de PROTOPIC est estimé à 67 340 prescriptions dont 13 476 pour la pommade à 0,03 % et 53 864 prescriptions pour la pommade à 0,1 %.

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

04.4 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.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20/11/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 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.

► 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 :

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : PROTOPIC n'est pas susceptible 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 et de l'enfant.

Chez l'enfant (2 ans et plus) :

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.

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 %, 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.

5.1.2 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.

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

► 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.

► Intérêt en termes de santé publique :

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : PROTOPIC n'est pas susceptible 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 et de l'enfant.

Compte tenu de ces éléments, le service médical rendu par PROTOPIC 0,03 % chez l'enfant et l'adulte et par PROPOTOPIC 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.

05.2 Recommandations de la Commission

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.

► Taux de remboursement proposé : 15 %

La Commission maintient 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 à sévère de l'enfant (2 ans et plus) qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes ;
- le traitement des poussées de la dermatite atopique modérée 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 ;
- 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).

► 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.

► Demande de données

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.