

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**PROTOPIC** (tacrolimus), immunosuppresseur en topique**Dans la dermatite atopique, avis défavorable au remboursement :**

- avant 16 ans, quelle que soit la gravité des poussées ;
- à partir de 16 ans, dans les poussées modérées ;
- chez l'enfant et l'adulte, en traitement d'entretien

Intérêt clinique faible, à partir de 16 ans, dans les poussées sévères en échec aux dermocorticoïdes**L'essentiel**

- ▶ PROTOPIC a l'AMM dans la dermatite atopique modérée à sévère :
 - dans le traitement des poussées chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate aux traitements conventionnels, notamment les dermocorticoïdes, et chez l'enfant (de 2 ans et plus) qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels tels que les dermocorticoïdes ;
 - en traitement d'entretien en cas d'exacerbations très fréquentes ($\geq 4/\text{an}$), chez des patients qui ont eu une réponse initiale à un traitement par tacrolimus pommade (2 fois par jour pendant 6 semaines au maximum).
- ▶ Du fait des données d'efficacité et de tolérance, PROTOPIC n'a plus d'intérêt clinique chez l'enfant ou en traitement d'entretien.
- ▶ Il peut être utilisé chez l'adolescent de 16 ans ou plus et chez l'adulte, en cas de dermatite atopique sévère après échec d'un traitement par corticoïdes bien utilisés.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de la dermatite atopique comprend le traitement des poussées et sur la prévention des récurrences.
- Les dermocorticoïdes constituent le traitement symptomatique de référence.
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 le traitement par dermocorticoïde.
- En cas d'échec persistant, on peut employer :
 - chez l'enfant, la photothérapie UVA-UVB ou UVB à spectre étroit, qui ne peut être utilisée qu'après avis spécialisé et seulement en cas de poussée sévère à partir de 12 ans (risque mutagène/carcinogène).
 - chez l'adulte, le tacrolimus dans les poussées sévères réfractaires aux corticoïdes et peu étendues. La photothérapie et la ciclosporine sont réservées aux formes sévères et étendues.
- La prévention des récurrences 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. Cette prévention peut faire appel également aux dermocorticoïdes locaux en traitement intermittent (2 applications par semaine).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
PROTOPIC peut être proposé en deuxième intention dans les poussées sévères peu étendues de dermatite atopique, principalement du visage et du cou, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux dermocorticoïdes.
Il n'a de place ni dans la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant jusqu'à 16 ans quelle qu'en soit sa gravité, ni dans le traitement des poussées, ni en prévention des récurrences.

Données cliniques

- Trois études observationnelles ont évalué le risque carcinogène sur de larges cohortes de patients. Leur suivi de 2,6 ans au maximum et les nombreux facteurs de confusion rendent leur interprétation difficile.
 - Dans une première étude, l'incidence des cancers, en particulier des lymphomes cutanés à cellule T, des mélanomes et des carcinomes cutanés a été plus élevée chez les patients atteints de dermatite atopique. Toutefois, le lien potentiel avec l'exposition au tacrolimus n'a pas été analysé.
 - Dans une deuxième étude sur une cohorte de patients atteints de dermatite atopique, dont 31 % d'enfants, le risque de lymphome n'a pas été augmenté chez les patients exposés au tacrolimus par rapport à ceux atteints de dermatite atopique et non traités.
 - Dans une troisième étude chez 953 064 patients traités pour une dermatite atopique ou un eczéma, dont 4 % (n = 38 682) par inhibiteur de la calcineurine topique, le risque de lymphome T a été plus important chez les patients exposés au tacrolimus topique que chez les patients non exposés (HR 3,1 ; IC 95 % = [1,4 ; 6,9]).
- 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 d'un recul insuffisant et de facteurs de confusion.

Intérêt du médicament

- Dans le traitement des poussées de dermatite atopique, le service médical rendu* est insuffisant :
 - chez l'enfant de 2 ans et plus quelle que soit la gravité,
 - chez l'adulte et l'adolescent de 16 ans et plus dans les formes modérées.
- En traitement d'entretien, le service médical rendu est insuffisant quel que soit l'âge et la gravité. Dans ces cas, avis défavorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.
- Dans le traitement des formes sévères en échec aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes chez l'adulte et l'adolescent de 16 ans et plus, le service médical rendu est faible. Et dans ce cas, avis favorable au maintien du remboursement.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

