

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA NOTICE DU MÉDICAMENT PRÉSENTÉS
PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE

Protopic est un médicament dermatologique qui contient un inhibiteur de la calcineurine, le tacrolimus, à des concentrations de 0,1% et 0,03%. La présentation à 0,1% est indiquée pour le traitement de la dermatite atopique (DA) sévère à modérée de l'adulte en cas de résistance ou d'intolérance aux traitements conventionnels et la présentation à 0,03% est indiquée pour le traitement de la dermatite atopique sévère à modérée de l'adulte ou de l'enfant (à partir de 2 ans) en cas de résistance aux traitements conventionnels.

Le 21 avril 2005, la Commission européenne a sollicité l'avis du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) sur le rapport bénéfice/risqué de Protopic en raison du risque éventuel de cancérogénicité qui lui est associé. Suite à cette demande, le CHMP a examiné les informations disponibles sur cette question de sécurité, y compris les rapports postérieurs à la mise sur le marché et les résultats des études non cliniques, des études cliniques et des études épidémiologiques.

Le lymphome est un effet secondaire reconnu et classé des inhibiteurs de la calcineurine administrés par voie générale. On pense que cet effet est associé à l'immunosuppression résultant d'un traitement systémique avec ce produit. L'utilisation topique du tacrolimus limite l'exposition systémique, toutefois, un effet immunsupresseur local au niveau de la peau ne peut pas être exclu.

Des cas de malignités (notamment de cancer de la peau, de lymphome cutané à cellules T, de lymphome non hodgkinien et de malignités systémiques) en association avec l'utilisation de Protopic ont été signalés pendant le développement clinique et la phase consécutive à la mise sur le marché. Les informations présentées ne révélaient aucune association définie avec un lymphome ou avec une malignité quelconque. Le nombre de patients atteints de lymphome cutané à cellules T semblait toutefois plus élevé que ce qui était prévisible. Le CHMP a reconnu que le diagnostic de ces cancers de la peau, qui peuvent ressembler à une dermatite atopique, est difficile. Toutefois, après examen des informations disponibles, le CHMP est parvenu à la conclusion que tous les cas ne peuvent pas être assimilés à une affection maligne préexistante, et que, dans certains cas, une association avec le tacrolimus ne peut pas être exclue.

En ce qui concerne les cancers de la peau, le CHMP est parvenu à la conclusion qu'il est peu probable que le traitement par le tacrolimus ait été responsable de ces maladies malignes. Toutefois, attendu que l'effet du tacrolimus repose sur la suppression des lymphocytes T qui sont impliqués dans le contrôle immunitaire, il est possible que le tacrolimus puisse avoir un effet sur le comportement des lésions cutanées pré-malignes ou des lésions cutanées présentant une malignité précoce. Le mode d'action du tacrolimus est supposé résider dans une inhibition des voies de transduction du signal tributaires du calcium dans les lymphocytes T qui aboutit à l'empêchement de la transcription et de la synthèse d'IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 et d'autres cytokines. Comme le tacrolimus est un immunsupresseur efficace qui agit par suppression des lymphocytes T dans la peau, le CHMP est d'avis qu'un effet du tacrolimus sur l'apparition ou la progression de diverses lésions cutanées ne peut pas être exclu.

Après examen des informations disponibles, le CHMP est parvenu à la conclusion que le rapport bénéfice/risque de Protopic est favorable. Afin de répondre aux inquiétudes en matière de sécurité suscitées par les cas de malignités, le CHMP a conclu que des mises en gardes reflétant les cas de malignités et la nécessité de suivre les patients sous Protopic doivent être incluses dans l'information sur le médicament. Pour réduire la probabilité de diagnostic erroné et pour garantir plus efficacement une utilisation appropriée du médicament, le CHMP a souligné que l'information sur le produit doit indiquer que le diagnostic initial et la prescription initiale doivent être effectués par un médecin expérimenté en matière de traitement de la DA. De plus, le CHMP est parvenu à la conclusion que Protopic ne doit pas être utilisé chez des patients, adultes ou enfants, dont le système immunitaire est

affaibli et que Protopic ne doit pas être appliqué sur des lésions qui sont considérées comme potentiellement malignes ou pré-malignes et que toute lymphadénopathie présente à l'initiation du traitement doit être recherchée et maintenue sous surveillance.

Le CHMP a également exprimé des inquiétudes à propos du degré d'utilisation de Protopic chez l'enfant de moins de 2 ans (non approuvée) dont le système immunitaire est encore en cours de développement. C'est pourquoi le CHMP a demandé que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soit invité à prendre les mesures appropriées pour garantir que Protopic ne soit pas utilisé dans ce groupe d'âge.

Le CHMP est, de plus, parvenu à la conclusion que des informations supplémentaires sont nécessaires pour évaluer plus précisément la sécurité à long terme de Protopic, en ce qui concerne son association à des malignités. Le CHMP a approuvé l'étude d'enregistrement en cours présentée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché – l'étude APPLES (enregistrement pédiatrique). Le CHMP a demandé que le TAMM présente 6 mises à jour mensuelles sur la situation de cette étude concernant le recrutement. Le CHMP est également parvenu à la conclusion que le risque de malignité cutanée doit être évalué en procédant à des études cas-témoins. Le CHMP est également parvenu à la conclusion que le rôle éventuel du tacrolimus dans la pathogenèse du lymphome cutané à cellules T doit encore être étudié à l'aide d'études mécanistiques.

MOTIFS DE MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA NOTICE DU MÉDICAMENT

Considérant que

- Le Comité a instruit la procédure au titre de l'article 20 du Règlement (CE) n°726/2004 pour Protopic,
- Le Comité a reconnu que certains cas de malignité (y compris de cancer de la peau et de lymphome) ont été signalé chez des patients sous Protopic. À la lumière des informations disponibles (y compris des résultats des études pré-cliniques, cliniques et épidémiologiques), le CHMP est parvenu à la conclusion qu'une association potentielle avec l'utilisation de Protopic ne peut pas être exclue et que des informations supplémentaires sont par conséquent nécessaires pour garantir un profil de sécurité à long terme acceptable,
- Le comité est par conséquent parvenu à la conclusion que les informations suivantes doivent être incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans les sections pertinentes de la notice de Protopic:
 - Le traitement par Protopic ne doit être initié que par un médecin expérimenté dans le domaine du diagnostic et du traitement de la dermatite atopique.
 - Le traitement doit être intermittent et non continu.
 - Il doit être spécifié que le tacrolimus ne doit pas être appliqué sur des lésions qui sont considérées comme éventuellement malignes ou pré-malignes.
 - Protopic ne doit pas être utilisé chez des patients, adultes ou enfants, dont le système immunitaire est affaibli.
 - Une mise en garde préconisant de rechercher et de maintenir sous surveillance toute lymphadénopathie présente avant l'initiation du traitement.

- Il doit être spécifié que Protopic ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 2 ans.
- Une mention doit refléter les cas de malignités signalés pendant la période ultérieure à la mise sur le marché,

Le CHMP a recommandé la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour Protopic, dont le résumé des caractéristiques du produit et la notice du médicament figurent aux annexes I et IIIB, respectivement.