

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES

PAR

TACROLIMUS 0,1%, pommade

dans le traitement du vitiligo (adultes et enfants à partir de 2 ans)

Mars 2024

| | |
|---|---|
| <p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 30 00</p> <p>E-mail : CPC@ansm.sante.fr</p> | <p>Laboratoires LEO Parc d'Affaire le Val Saint-Quentin 2 rue René Caudron 78960 VOISINS LE BRETONNEUX FRANCE</p> <p>PIERRE FABRE MEDICAMENT Les Cauquillous 81500 LAVAUUR FRANCE</p> |
|---|---|

Le Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf. Annexe IV : Dispositions législatives et réglementaires du CPC).

1 TACROLIMUS

Les médicaments concernés par ce CPC sont :
PROTOPIC 0,1%, pommade
et les médicaments qui appartiennent au même groupe générique.

Le tacrolimus appartient à la famille des inhibiteurs de la calcineurine (comme la ciclosporine et le pimécrolimus) qui sont isolés à partir de champignons et exercent un effet supprimeur sur les réponses immunitaires à médiation cellulaire et humorale.

Cette classe d'immunosuppresseurs est utilisée, sous forme orale, depuis de nombreuses années en prophylaxie du rejet après transplantation d'organes et en prévention de la maladie du greffon contre l'hôte, après greffe de moelle osseuse. En dermatologie, les inhibiteurs de la calcineurine sont utilisés dans la dermatite atopique, sous forme orale pour la ciclosporine et topique pour le tacrolimus [1].

Ces médicaments se lient à une famille de protéines cytoplasmiques présentes dans la plupart des cellules : les cyclophilines pour la ciclosporine, et les protéines de liaison FK pour le tacrolimus. Le complexe médicament-récepteur se lie spécifiquement et de manière compétitive à la calcineurine, une phosphatase dépendante du calcium et de la calmoduline. Cette liaison à la calcineurine inhibe la translocation d'une famille de facteurs de transcription appelés Nuclear Factors of Activated T-cells (NF-AT), conduisant à la diminution de la transcription des gènes d'un certain nombre de cytokines, parmi lesquelles les IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, le TNF- α et l'IFN- γ , ce qui entraîne une réduction de la prolifération des lymphocytes T [2].

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION ET DE SUIVI DES PATIENTS DANS LE PRESENT CPC

Le présent CPC vise à encadrer l'utilisation des spécialités à base de tacrolimus 0,1%, pommade dans une autre indication (cf. chapitre 2.1) que celles de l'AMM, via la mise en place d'un protocole, établi par l'ANSM en concertation avec les laboratoires commercialisant une spécialité à base de tacrolimus.

Au cours de plusieurs essais cliniques, le tacrolimus dosé à 0,1% a montré une efficacité dans le vitiligo. Ces données sont détaillées en **Annexe II**.

Il n'y a pas de données d'efficacité dans le vitiligo pour le dosage à 0,03%.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

2.1 MODALITES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE ET D'ADMINISTRATION DU TACROLIMUS

Pour le traitement du vitiligo, l'indication, la posologie, la durée de traitement et la mise en garde portant sur l'exposition solaire sont différentes de celles prévues par l'AMM. Les autres modalités d'utilisation des spécialités à base de tacrolimus 0,1%, pommade sont identiques à celles prévues par l'AMM notamment les contre-indications et les modalités de surveillance du patient. Les effets indésirables attendus sont également comparables. Il est donc impératif que le médecin prescrivant une spécialité à base de tacrolimus 0,1%, pommade dans ce CPC prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) tel que prévu par l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>).

Les spécialités à base de tacrolimus 0,1%, pommade doivent être uniquement prescrites par des spécialistes en dermatologie et sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de leur utilisation ainsi qu'une parfaite connaissance des risques liés à cette utilisation et de la surveillance qu'ils imposent.

Indication :

Traitement du vitiligo chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 2 ans

Posologie et mode d'administration :

Traitement d'attaque : Application 2 fois par jour uniquement sur les lésions atteintes par le vitiligo en privilégiant les zones les plus gênantes pour le patient. Il est recommandé de limiter au maximum la surface d'application du tacrolimus.

Il est recommandé d'appliquer le tacrolimus pommade en couche mince sur les surfaces à traiter. Le tacrolimus pommade peut être appliqué sur toutes les parties du corps, y compris le visage, le cou et les plis, à l'exception des muqueuses. De plus, un délai de 2 heures doit être respecté en cas d'application de préparations émoullientes sur la même zone que celle traitée par le tacrolimus 0,1% pommade.

Il convient de recommander aux patients de ne prendre ni de bain, ni de douche et de ne pas nager immédiatement après l'application de la pommade, l'eau étant susceptible d'éliminer le médicament.

La durée maximale du traitement d'attaque est de 6 mois, aux termes desquels il est recommandé :

- d'arrêter le traitement en cas d'absence de réponse,
- d'arrêter le traitement en proposant des fenêtres thérapeutiques en cas de réponse complète,
- de continuer le traitement en cas de réponse partielle par un traitement d'entretien avec recherche de la dose minimale efficace (par exemple 2 fois par semaine).

Dans le cadre du vitiligo, une repigmentation n'est pas attendue avant 6 à 12 mois de traitement ininterrompu.

Mise en garde spéciale

Les mesures de protection solaire concernant l'utilisation du tacrolimus et décrites dans l'AMM ne s'appliquent pas strictement à l'indication du vitiligo. En effet, l'exposition au soleil augmente le risque de cancer cutané ; cependant, contrairement à la dermatite atopique (indication de l'AMM), il existe une synergie positive entre les UV naturels ou UV-B et le tacrolimus topique en termes d'efficacité dans le vitiligo.

Ainsi pendant le traitement par tacrolimus, une exposition solaire modérée mais quotidienne est recommandée en privilégiant une exposition aux UV naturels ou UV-B à distance du moment d'application de la pommade à base de tacrolimus 0,1%.

Des méthodes de protection solaire appropriées doivent être recommandées : limitation du temps passé au soleil, utilisation d'écrans solaires et protection de la peau par des vêtements.

Les modalités d'exposition et de protection seront précisées au patient par le prescripteur.

Conditions de prescription et de délivrance dans le cadre du CPC

- Liste I.
- Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

2.2 MODALITES PRATIQUES D'INITIATION DU TRAITEMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

2.2.1 Initiation du traitement ou patient déjà traité par tacrolimus 0,1%, pommade

Le prescripteur doit :

- prendre connaissance du présent CPC et de vérifier les critères de prescription (cf. **2.1**) ;
- vérifier l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP de l'AMM) ;
- informer le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations ;
- remettre au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée)

- la note d'information destinée au patient (cf. **Annexe I**) ;
- informer, si possible, le médecin traitant du patient ;
 - porter sur l'ordonnance la mention : « **Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché** »¹ ;
 - motiver sa prescription dans le dossier médical du patient et y indiquer que la prescription a lieu dans le CPC ;
 - informer de la nécessité de signaler tout effet indésirable pouvant survenir dans ce CPC (voir annexe III).

2.2.2 Suivi du traitement

Le suivi du traitement relève de la prise en charge habituelle des patients dans le cadre de leur pathologie. Le prescripteur doit informer le patient de la nécessité de déclarer tout effet indésirable pouvant survenir dans le CPC.

En cas de survenue d'effet indésirable, le prescripteur doit le déclarer dès que possible au Centre Régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

3 MODALITES DE SAISIE ET EXPLOITATION DES DONNEES

Du fait de son utilisation depuis 2002 dans le cadre de son AMM, le profil de sécurité du tacrolimus administré par voie cutanée est bien connu. En conséquence, il n'est pas mis en place de collecte de données cliniques des patients traités.

Les données de pharmacovigilance feront l'objet de rapports périodiques rédigés annuellement par les laboratoires concernés et transmis à l'ANSM en collaboration avec le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse. Les résumés de ces rapports validés par l'ANSM seront publiés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré auprès de votre CRPV ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

¹ L'utilisation d'une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception (**Formulaire 12708*02**) ne s'applique pas dans le contexte du CPC.

Annexes

| | |
|-------------------|---|
| Annexe I | Note d'information destinée au patient dans le cadre de prescription compassionnelle |
| Annexe II | Argumentaire pour l'utilisation du TACROLIMUS 0,1%, pommade dans le cadre du vitiligo et références bibliographiques |
| Annexe III | Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables |
| Annexe IV | Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC |

Annexe I

Note d'information destinée au patient dans le cadre du CPC

A remettre au patient avant toute prescription de TACROLIMUS 0,1%, pommade
faisant l'objet d'un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC)

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par **TACROLIMUS 0,1%, pommade** qui fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- des informations générales sur les Cadres de Prescription Compassionnelle (CPC)
- des informations sur le médicament (notice destinée au patient)
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

1) Informations générales sur les Cadres de Prescription Compassionnelle (CPC)

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Ce CPC permet de prescrire le tacrolimus 0,1%, pommade dans le traitement du vitiligo chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Les données de pharmacovigilance font l'objet de rapports annuels transmis à l'ANSM en collaboration avec le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse. Un résumé de ces rapports sera publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

2) Information sur le tacrolimus

Dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché, le tacrolimus 0,1%, pommade est prescrit pour traiter la dermatite atopique.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l'efficacité du tacrolimus dans l'indication du CPC sont seulement présumées à ce jour. L'objectif de ce CPC est de vous permettre de bénéficier de ce traitement.

Il est important de noter que dans le traitement du vitiligo par tacrolimus, des différences

existent avec son utilisation dans la dermatite atopique, en l'occurrence :

- Une indication chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans.
- Une durée de traitement de 6 mois minimum. En fonction de la réponse au traitement de votre vitiligo, votre médecin décidera d'arrêter ou de continuer le traitement ou de modifier la fréquence des applications.
- Une recommandation de s'exposer au soleil de manière modérée mais quotidienne. Votre médecin devra vous préciser comment faire.

Vous trouverez la notice destinée au patient dans chaque boîte de médicament, ainsi que sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer, ainsi que la présente note d'information, à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Posologie et mode d'administration :

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.

Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utilisation chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 2 ans

- Appliquez le tacrolimus pommade 2 fois par jour en couche mince uniquement sur les lésions atteintes par le vitiligo en privilégiant les zones les plus gênantes pour le patient. Il est recommandé de limiter au maximum la surface d'application du tacrolimus.
- Le tacrolimus pommade peut être appliqué sur la plupart des parties du corps, y compris le visage, le cou, et les plis des coudes et des genoux, à l'exception des muqueuses.
- Après une douche ou un bain, assurez-vous que votre peau est complètement sèche avant d'appliquer le tacrolimus pommade.
- Évitez l'utilisation de la pommade à l'intérieur du nez ou de la bouche et dans les yeux. En cas de contact accidentel, essuyez et rincez la zone à l'eau soigneusement.
- Ne pas couvrir la zone traitée avec des bandages ou des pansements.
- Après application de la pommade sur les zones à traiter, lavez-vous soigneusement les mains, si celles-ci ne sont pas à traiter.
- Ne pas prendre de bain, ni de douche et ne pas nager immédiatement après l'application de la pommade, l'eau étant susceptible d'éliminer le médicament.

Un délai de 2 heures doit être respecté en cas d'application de préparations émoullissantes sur la même zone que le tacrolimus pommade.

La durée maximale du traitement d'attaque est de 6 mois, aux termes desquels il est recommandé :

- d'arrêter le traitement en cas d'absence de réponse,
- d'arrêter le traitement en proposant des fenêtres thérapeutiques en cas de réponse complète,
- de continuer le traitement en cas de réponse partielle par un traitement d'entretien avec recherche de la dose minimale efficace.

Dans le cadre du vitiligo, une repigmentation n'est pas attendue avant 6 à 12 mois de traitement ininterrompu.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Mise en garde spéciale

Les mesures de protection solaire concernant l'utilisation du tacrolimus et décrites dans l'AMM ne s'appliquent pas strictement à l'indication du vitiligo. En effet, l'exposition au soleil augmente le risque de cancer cutané ; cependant, contrairement à la dermatite atopique (indication de l'AMM), il existe une synergie positive entre les UV naturels ou UV-B et le tacrolimus topique en termes d'efficacité dans le vitiligo.

Ainsi pendant le traitement par tacrolimus, une exposition solaire modérée mais quotidienne est

recommandée en privilégiant une exposition aux UV naturels ou UV-B loin du moment d'application de la pommade à base de tacrolimus. Des méthodes de protection solaire appropriées doivent être néanmoins recommandées : limitation du temps passé au soleil, utilisation d'écrans solaires et protection de la peau par des vêtements.

Ce médicament ne doit pas être pris si vous êtes allergique au tacrolimus ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6 de la notice.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du Ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>. Pour plus d'informations, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : [Déclarer un effet indésirable - ANSM \(sante.fr\)](https://www.ansm.fr/informations-santepublique/declaration-effet-indesirable). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Pour toute information sur le tacrolimus 0,1%, pommade, veuillez consulter la notice disponible sur le site : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Annexe II

Argumentaire pour l'utilisation de TACROLIMUS 0,1% pommade dans le vitiligo et références bibliographiques

Le rapport bénéfice/risque du tacrolimus dans le traitement du vitiligo est présumé favorable dans le cadre d'un CPC, sur la base des données publiées présentées ci-après. N'ont été retenues que les méta-analyses publiées et un essai récent évaluant l'effet du tacrolimus versus placebo.

1. Efficacité des inhibiteurs topiques de calcineurine (TCI) (pimécrolimus ou tacrolimus) dans le vitiligo : méta-analyses publiées

- Méta-analyse de Lee et al, 2019 [1]

Le critère de jugement principal de cette méta-analyse était la réponse thérapeutique en termes de repigmentation ($\geq 25\%$, $\geq 50\%$ et $\geq 75\%$) avec les TCI (pimécrolimus ou tacrolimus) seuls ou en association à la photothérapie.

Les auteurs ont recensé 102 études éligibles, parmi lesquelles 48 ont été retenues (N = 1499).

Après une durée médiane de traitement de 3 mois, les résultats de cette méta-analyse montrent que les TCI en monothérapie permettent une repigmentation :

- $\geq 25\%$ chez 55,0% des patients (IC 95%, [42.2%-67.8%]) ;
- $\geq 50\%$ chez 38,5% des patients (IC 95%, [28.2%-48.8%]),
- $\geq 75\%$ chez 18,1% des patients (IC 95%, [13.2%-23.1%]).

Le taux de repigmentation $\geq 75\%$ est atteint chez :

- 31,7% des patients dans la population pédiatrique ;
- 35.4% (IC 95%, [24.9%-46.0%]) des patients ayant un vitiligo cervico-facial versus 2,3% (IC 95% [0.3%-4.3%]) des patients ayant un vitiligo du tronc et des extrémités et 0% des patients ayant un vitiligo des mains et des pieds.
-

En cas d'association à une photothérapie, le taux de repigmentation $\geq 75\%$ est atteint chez :

- 47.5% des patients (IC 95%, [30.6%-64.4%]), avec une distinction en fonction de la localisation des lésions de vitiligo ;
 - 55,2% des patients ayant un vitiligo cervico-facial
 - 16% des patients ayant un vitiligo du tronc et des extrémités.

Les auteurs font état d'une grande hétérogénéité des études en termes de population, de design et de critère de jugement.

- Méta-analyse d'Arora et al, 2020 [2]

Le critère de jugement principal de cette méta-analyse était la réponse thérapeutique en termes de repigmentation $\geq 75\%$, avec le tacrolimus topique seul ou en association à d'autres traitements.

Les auteurs ont recensé 76 études parmi lesquelles 19 ont été retenues (N = 814).

Les résultats de la méta-analyse de 5 essais contrôlés randomisés comparant le tacrolimus topique aux dermocorticoïdes (classe non précisée) a montré que :

- le tacrolimus topique n'est pas inférieur aux dermocorticoïdes en termes de repigmentation :
 - $\geq 50\%$ (RR=0,85 ; IC 95%, [0,68–1,06] ; $I^2 = 0\%$)
 - $\geq 75\%$ (RR=1,02 ; IC 95%, [0,19–5,51] ; $I^2 = 73\%$).
- l'association tacrolimus topique et photothérapie corporelle totale de type NB-UVB est

supérieure à la photothérapie NB-UVB seule, en termes de repigmentation :

- $\geq 75\%$ (RR=1.34 ; IC 95%, [1,05–1,71] ; $I^2 = 7\%$).

L'analyse poolée de 2 études étudiant l'efficacité de l'association du tacrolimus topique aux séances de lampe Excimer 308 nm n'a pas montré de supériorité en termes de repigmentation $\geq 75\%$ par rapport aux séances de lampe Excimer seules (RR=2.39 ; IC 95%, [0.64–8.96] ; $I^2 = 73\%$).

Les principales limites de cette méta-analyse sont le faible nombre de patients (n=814) et l'absence de données concernant l'efficacité des TCI en fonction de l'ancienneté et du type de vitiligo (formes segmentaires versus non segmentaires, vitiligo cervico-facial versus les autres localisations).

- Méta-analyse de Chang et al, 2019 [3]

Le critère de jugement principal de cette méta-analyse était la réponse thérapeutique des TCI versus les dermocorticoïdes en termes de repigmentation $\geq 75\%$.

Les auteurs ont recensé 13 études prospectives parmi lesquelles 11 ont été retenues (N = 509).

L'analyse de cette méta-analyse montre que les TCI ne sont pas inférieurs aux dermocorticoïdes en termes de taux de repigmentation $\geq 75\%$ (RR=0,78, IC 95% [0,56– 1,10]).

L'analyse en sous-groupes ne montre pas de différence d'efficacité des TCI en termes de repigmentation $\geq 75\%$:

- versus les dermocorticoïdes forts (RR=0,73 ; IC 95% [0,39-1,3] ; $I^2= 0\%$)
- ou versus les dermocorticoïdes très forts (RR=0,8 ; IC 95% [0,54-1,19] ; $I^2=28\%$).

Dans le sous-groupe pédiatrique, les résultats obtenus en termes de repigmentation $\geq 75\%$ étaient similaires, avec une non-infériorité des TCI versus les dermocorticoïdes forts (RR=0,62 ; IC 95%, [0,18-2,12] ; $I^2=24,5\%$) ou très forts (RR=1,0 ; IC 95% [0,20-4,99] ; $I^2=0\%$).

Il n'existait pas de différence significative en termes d'efficacité entre le pimécrolimus et le tacrolimus.

Les principales limites méthodologiques de cette méta-analyse sont l'absence de description des critères d'inclusion ou de non-inclusion et du type de randomisation. D'autre part, cette méta-analyse concerne un faible nombre de patients (n=509) et la réponse thérapeutique en fonction du type de vitiligo (formes segmentaires versus non segmentaires, localisation des plaques de vitiligo, ancienneté du vitiligo) n'est pas précisée. Toutefois, l'hypothèse d'homogénéité entre les différentes études incluses est vérifiée ($I^2 < 30\%$).

- Méta-analyse de Li et al [4]

Cette méta-analyse portant sur 7 essais contrôlés randomisés a suggéré que l'ajout d'un traitement par TCI à la photothérapie NB-UVB ne donnait pas des résultats significativement supérieurs par rapport à la photothérapie NB-UVB seule pour le traitement du vitiligo, à l'exception des topographies faciales où l'association TCI et photothérapie NB-UVB pouvait augmenter l'efficacité du traitement.

2. Efficacité du tacrolimus topique dans le vitiligo facial

Seneschal et al [5] ont publié un essai prospectif multicentrique randomisé, évaluant l'effet du tacrolimus 0,1% pommade en application biquotidienne versus placebo pour traiter le vitiligo facial de 42 adultes.

Le taux de repigmentation $\geq 75\%$ a été atteint chez :

- 65% des patients traités par tacrolimus versus 0% dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) à la semaine 24
- 50% des patients ($p = 0,0001$) à la semaine 12.

Le taux de rechute était de 40% à la semaine 48.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, et al. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2019. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0696>
- [2] Arora CJ, Rafiq M, Shumack S, Gupta M. The efficacy and safety of tacrolimus as mono- and adjunctive therapy for vitiligo: A systematic review of randomised clinical trials. *Australasian Journal of Dermatology* 2020;61:e1–9. <https://doi.org/10.1111/ajd.13096>
- [3] Chang H-C, Hsu Y-P, Huang Y-C. The effectiveness of topical calcineurin inhibitors compared with topical corticosteroids in the treatment of vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:243–5. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.108>
- [4] Li R, Qiao M, Wang X, Zhao X, Sun Q. Effect of narrow band ultraviolet B phototherapy as monotherapy or combination therapy for vitiligo: a meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2017;33:22–31. <https://doi.org/10.1111/phpp.12277>
- [5] Seneschal J, Duplaine A, Maillard H, Passeron T, Andreu N, Lassalle R, et al. Efficacy and Safety of Tacrolimus 0.1% for the Treatment of Facial Vitiligo: A Multicenter Randomized, Double-Blinded, Vehicle-Controlled Study. *J Invest Dermatol* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.12.028>

Annexe III

Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance. Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse (et/ou pendant l'allaitement) même sans effet indésirable.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés au CRPV dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (Rubrique : Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le contexte d'un CPC.

Pour les patients et/ou les associations de patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement-patient d'évènements indésirables susceptibles d'être liés à un médicament, également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (Rubrique : Déclarer un effet indésirable) en précisant que le traitement est administré dans le contexte d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr, rubrique : Déclarer un effet indésirable). Si la déclaration a été faite via le portail internet <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> celle-ci a été automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV.

En cas d'exposition au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement, même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

Annexe IV

Dispositions législatives et réglementaires relatives au Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC)

Généralités

L'article L.5121-12-1 III du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication non conforme à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

Le CPC permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription au titre d'un CPC en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'accès précoce (AAP) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Le prescripteur peut ainsi recourir au médicament dans le CPC pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Il peut s'accompagner le cas échéant d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée permettant de recueillir davantage d'informations sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ou les caractéristiques de la population de patients concernée.

Le CPC peut être modifié, suspendu ou retiré si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1. Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications et les conditions faisant l'objet d'un CPC s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à ce CPC et notamment :

- à informer le patient (ou son représentant légal) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels en s'assurant de la bonne compréhension de ces informations,
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »,
- à déclarer toute survenue d'effet indésirable chez un patient dès que possible au Centre Régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.
- A remettre au patient (ou son représentant légal) la Note d'information destinée au patient dans le CPC.

2. Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du produit.

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients comporte les documents suivants :

1. Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC (cf. note d'information Annexe I). Le patient peut consulter la notice du produit dans le cadre de son AMM présente dans les boîtes de médicament, et également consultable sur le site internet suivant <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
2. Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de TACROLIMUS 0,1 %, pommade dans le CPC (cf. Annexe II).
3. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) dans le cadre de son AMM consultable sur le site internet suivant <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
4. Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe III).
5. Un rappel des dispositions législatives et réglementaires relatives au Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) (cf. Annexe IV).

Un exemplaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr – Documents de référence, Accès compassionnel/accès précoce, Référentiel des spécialités en accès dérogatoire, CPC en cours) qui mentionne également la date d'entrée en vigueur du CPC. Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés sur demande par le laboratoire.