

Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie,
en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
Pôle : Dermatologie, hépato-gastro-entérologie et maladies métaboliques rares
Personne en charge : Nathalie Dumarcet

Comité Scientifique Permanent « Médicaments de dermatologie »

Ordre du jour de la séance du 29/11/19 mois de 14 :00 à 17 :00

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
1. Introduction	
1.1 Validation du règlement intérieur	Pour validation
1.2 Enregistrement audio des séances	Pour information
1.3 Classification des liens d'intérêts	Pour information
1.4 Adoption de l'ordre du jour	Pour adoption
2. Dossiers Produits – Substances (Europe)	
2.1 Thalidomide dans l'érythème polymorphe	Pour avis
2.2. Protopic et sécurité d'emploi	Pour avis
2.3 Picato et sécurité d'emploi	Pour avis
3. Dossier thématique	
3.1 Chlorhexidine	Pour avis
4. Tour de table	

Dossier

Nom du dossier	Thalidomide dans l'érythème polymorphe
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

L'Ansm est sollicitée par la Société Française de Dermatologie pour une utilisation du thalidomide hors AMM (RTU) dans l'indication de l'érythème polymorphe (EP) ou érythème exsudatif multiforme (EM).

L'EP peut se manifester sous une forme mineure, avec des lésions cutanées principalement maculo-papuleuses œdémateuses et érythémateuses, sans atteinte de la muqueuse et peu, voire pas du tout de symptômes généraux.

Les formes plus sévères, dites majeures, sont caractérisées par la présence de lésions cutanées avec des bulles et des vésicules siégeant au centre des cocardes et au niveau de plusieurs muqueuses, ainsi que par des symptômes généraux. L'atteinte muqueuse est quasi constante. Ces lésions sont surtout buccales, oculaires et génitales. Dans sa localisation buccale, l'EP est caractérisé par une bulle ou érosion intra-buccale périodique, récurrente, ou chronique qui perturbe la phonation et la mastication. Il existe un EP majeur récidivant ou subintrait (= caractérisé par des accès qui se suivent sans période de rémission).

La société savante fait part d'une revue systématique sur la prise en charge de l'érythème polymorphe datant de 2019 (Risi-Pugliese, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019). Cette revue retrouve 7 études dont 1 étude randomisée et 6 séries de cas. Le thalidomide est utilisé dans 2 séries de cas :

- Shofield, 1993 : 1/65 patient présentant un EP récurrent traité par 200 mg/jour de thalidomide sans bénéfice ;
- Cherouati, 1996 : résultats d'une étude rétrospective chez 26 patients présentant un EP résistant aux traitements habituels (en particulier acyclovir et prednisone), et traités par 100 mg/jour de thalidomide : chez les 20 patients présentant un EP récurrent, la durée des épisodes a été réduite de 11 jours en moyenne, et chez les 6 patients présentant un EP persistant, les lésions ont disparues en 5 à 8 jours et une rémission a été obtenue avec la poursuite du traitement à faible dose (25-50 mg/jour).

Rappel

Décembre 1996 : avis favorable du groupe de travail dermatologie pour l'octroi d'ATU nominatives dans l'indication «**Erythème polymorphe récidivant ou continu**» i.e. EP secondaire à une infection herpétique, récidivant (plus de trois poussées) ou continu malgré un traitement antiviral bien conduit.

De janvier 2006 à mai 2008, 27 patients ont été traités par thalidomide dans l'indication Erythème polymorphe dans le cadre de l'ATU nominative.

Janvier 2009 : avis favorable du groupe de travail dermatologie pour une utilisation du thalidomide dans l'indication : «**Traitement des érythèmes polymorphes majeurs récidivants (plus de trois poussées par an) et des formes récurrentes subintraites, malgré un traitement antiviral bien conduit dans les cas post-herpétiques**» dans le cadre d'un PTT (Protocole Thérapeutique Temporaire).

Février 2012 : avis favorable du groupe de travail dermatologie au maintien de la situation dérogatoire de l'utilisation du thalidomide dans l'indication «**traitement des érythèmes polymorphes majeurs récidivants (plus de trois poussées par an) et des formes récurrentes subintraites, malgré un**

traitement antiviral bien conduit dans les cas post-herpétiques» dans le cadre d'une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation).

Mars 2012 : **avis défavorable** du Comité de qualification à la reconduction de la situation dérogatoire en raison du niveau de preuve des données de la littérature très faible, le rapport bénéfice risque du thalidomide dans cette situation ne pouvant être établi.

Questions posées	1. Etes-vous favorable à l'octroi d'une RTU pour le thalidomide dans l'indication libellée ainsi : « traitement des érythèmes polymorphes majeurs récidivants (plus de trois poussées par an) et des formes récurrentes subintrales, malgré un traitement antiviral bien conduit dans les cas post-herpétiques » ?
-------------------------	--

Dossier

Nom du dossier	Protopic, pommade
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Une enquête nationale de pharmacovigilance a été initiée en 2008 afin de surveiller l'apparition de cancers cutanés et de lymphomes chez les patients traités par Protopic pour une dermatite atopique.

Le CRPV de Toulouse a présenté à l'ANSM les résultats de cette enquête : aucun lien entre Protopic et la survenue de cancer/lymphome n'est mis en évidence, bien que ce risque ne puisse être exclu. Le suivi de pharmacovigilance est poursuivi.

Ce rapport est porté à la connaissance du Comité Scientifique permanent de dermatologie.

Questions posées	1. Est-il nécessaire de mettre en place d'autres mesures de sécurité au regard du Bénéfice/risque de Protopic.
-------------------------	--

Dossier

Nom du dossier	Picato, gel
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Picato® (mébutate d'ingénol) est utilisé dans le traitement des kératoses actiniques chez les adultes lorsque la couche superficielle de la peau atteinte n'est pas épaissie ou surélevée.

Les résultats préliminaires d'une l'étude de sécurité à long terme ont permis d'observer un déséquilibre dans l'incidence de survenue de carcinomes épidermoïdes cutanés entre les patients traités par mébutate d'ingénol et les patients traités par imiquimod.

L'EMA procède actuellement à une analyse des données afin d'explorer le risque de cancers de la peau et ses répercussions sur le rapport bénéfices/risques de Picato®.

Les données fournies par le laboratoire titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de l'arbitrage européen sont présentés au comité.

Questions posées	1. Les données présentées permettent-elles d'établir un lien de causalité entre l'ingenol mébutate et l'apparition de cancer cutané ?
	2. Le rapport Bénéfice / Risque de l'ingenol mébutate est-il positif ?

Dossier	
Nom du dossier	Chlorhexidine
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le CRPV de Rennes a publié sur son site une alerte sur le risque de réactions allergiques avec la chlorhexidine.

Le CSP Signal souhaite que cette information soit relayée par l'ANSM.

Questions posées	Quel support proposez-vous pour cette communication ?
-------------------------	---