

Direction : INFHEP

Pôle : Dermatologie, hépato-gastro-entérologie et maladies métaboliques rares

Personnes en charge : Nathalie DUMARCET

Comité scientifique permanent « Médicaments de dermatologie » Séance du 29 Novembre 2019

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour adoption
1.2	Validation du règlement intérieur	Pour information
1.3	Enregistrement audio des séances	Pour information
1.4	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
2.1	Thalidomide dans l'érythème polymorphe	Pour discussion
2.2	Protopic et sécurité d'emploi	Pour discussion
2.3	Picato et sécurité d'emploi	Pour discussion
3.	Dossiers thématiques	
3.1	Chlorhexidine	Pour discussion
4.	Tour de table	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
ALIX Marie-Alix	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLAIN-VEYRAC Gwenaëlle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COIFFARD Laurence	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DE FELICE Josée	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GAILLARD D'ANDEL Thierry	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLOT Bernard	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACROIX Jean-Pierre	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSY GUILLEMANT Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OLRY Alexandre	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SBIDIAN Emilie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Expert(s)			
/		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres			
/		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
BENMAOR Kareen	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INOUBLI Adrien	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE BONHEUR Nivéditha	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE SAULNIER Carole	Directrice DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
PICATO	Guillot Bernard	Co-investigateur Etude financée par LEO PHARMA	Lien 1 -E	2012-2015	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Nom du dossier :

Nom du dossier	Thalidomide dans l'érythème polymorphe
Laboratoire(s)	CELGENE EUROPE LIMITED
Direction produit concernée	INFHEP

Présentation du dossier

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 coccards 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 aciclovir 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 subintraantes, 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 subintraantes, 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.

Question posée

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 subintraantes, malgré un traitement antiviral bien conduit dans les cas post-herpétiques » ?

Conclusions du CSP

Discussion

Le laboratoire Celgène a fourni le nombre de patients ayant eu une prescription de thalidomide dans l'indication « érythème polymorphe » (EP) sur la période du 19/10/2009 (initiation de l'observatoire des prescriptions de thalidomide) au 25/11/2019 : 88 patients dont 19 patients sur la période du 08/06/2015 (début de la RTU) au 25/11/2019.

Un expert fait part d'une étude observationnelle multicentrique en cours sans financement de la DRCI (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation de l'AP-HP), portant sur l'utilisation de thalidomide dans l'EP, dont les résultats devraient être disponibles en mai 2020.

Votes

Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8 (sursis à statuer)
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	0

Explication des votes

Avis majoritaires	8
Avis minoritaires	0

Conclusions

Sursis à statuer dans l'attente des résultats de l'étude institutionnelle en cours attendus pour mai 2020

Références documentaires

- Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques
- Article : Interventions for erythema multiforme: a systematic review.de Risi-Pugliese T, Sbidian E, Ingen-Housz-Oro S, Le Cleach L.J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019
- Article : Cherouati K. et al. Ann Dermatol 1996

Nom du dossier :

Nom du dossier	Protopic, pommade
Laboratoire(s)	LEO PHARMA
Direction produit concernée	INFHEP

Présentation du dossier

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.

Question posée

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

Conclusions du CSP

Discussion

Le risque est connu et est une préoccupation. De plus il y a une grande utilisation hors AMM de Protopic dans le traitement de la dermatite atopique.

Les résultats de 2 études épidémiologiques sur la sécurité de Protopic sont attendus en 2020 (JOELLE et APPLES).

Votes

Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8 (sursis à statuer)
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	0

Explication des votes

Avis majoritaires	8
Avis minoritaires	

Conclusions

Sursis à statuer dans l'attente des résultats des études JOELLE et APPLES pour rediscuter ou non du Bénéfice/risque de Protopic et de son utilisation hors AMM dans le traitement de la dermatite atopique.

Références documentaires

Enquête de pharmacovigilance - PSUSA

Dossiers

Nom du dossier :

Nom du dossier	PICATO, gel
Laboratoire(s)	LEO PHARMA
Direction produit concernée	INFHEP

Présentation du dossier

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'ingénol mébutate est-il positif ?

Conclusions du CSP

Discussion

Les données fournies par le laboratoire dans le cadre de l'arbitrage européen ne permettent pas d'exclure tout lien clair entre l'apparition de tumeurs cutanées (en particulier des tumeurs spinocellulaires) et l'application de Picato, sur la base des données suivantes :

- Il existe des doutes sur le mécanisme d'action de Picato et son potentiel rôle pro-tumoral,
- Les données sur l'ingenol disoxate, un autre sel d'ingenol, dont les essais cliniques versus placebo montrent une différence significative d'apparition de tumeurs cutanées chez les patients traités par l'ingenol disoxate,
- Un essai clinique versus imiquimod montre une différence significative d'apparition de tumeurs cutanées chez les patients traités par Picato.

Le CST note qu'il existe sur le marché français d'autres traitements de la kératose actinique permettant la prise en charge des patients.

Votes

Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	/
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstention	0

Explication des votes

Avis majoritaires	8
Avis minoritaires	

Conclusions

Afin de mieux documenter le risque lié à la survenue de cancers cutanés, le CST souhaite que le laboratoire fournisse:

- certaines données manquantes au dossier déposé par la firme ainsi qu'une synthèse de celles-ci,
- des études de toxicologie explorant plus en détails tous les mécanismes d'action pro-tumorale potentielle de Picato.

Nom du dossier :

Numéro/type/nom du dossier	Chlorhexidine
Laboratoire(s)	/
Direction produit concernée	INFHEP

Présentation du dossier

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 ?

Conclusions du CSP

Votes

Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	/
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstention	0

Explication des votes

Avis majoritaires	8
Avis minoritaires	

Conclusions

Réalisation d'un point d'information rappelant le risque d'allergie à la chlorhexidine. Il est noté que la chlorhexidine est présente dans de très nombreux produits (hors produits de dermatologie). Il est rappelé que les recommandations de désinfection des plaies superficielles restent en premier lieu le lavage à l'eau et au savon.