

Direction : Direction Médicale Médicaments 2

Pôle : Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie

Personnes en charge : Nathalie DUMARCET

Comité scientifique permanent « Médicaments de dermatologie » Séance du 2 février 2021

Compte-rendu

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêt et adoption de l'ordre du jour	Pour adoption
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Protopic et sécurité d'emploi	Pour discussion
2.2	RTU dans l'érythème polymorphe THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule THALIDOMIDE ACCORD 50 mg, gélule	Pour discussion
2.	Dossiers thématiques	
3.1	Point sur le dossier Isotrétinoïne	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE FELICE Josée	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAILLARD D'ANDEL Thierry	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLOT Bernard	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Expert(s)			
/		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres			
/		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE BONHEUR Nivéditha	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIKITA Blandine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts et adoption de l'ordre du jour

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 signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

L'ordre du jour est présenté et adopté.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
					Sorti <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>

2. Dossiers produits - substances

2.1 Nom du dossier :

Nom du dossier	PROTOPIC (0,1 et 0,03%), pommade
Laboratoire(s)	LEO PHARMA
Nom du dossier	TAKROZEM 0,1 %, pommade
Laboratoire(s)	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
Direction concernée	DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2

Présentation du dossier

Une enquête nationale 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 au CSP Expertise du 24.09.19 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.

En janvier 2020, les résultats des études APPLE et JOELLE sont parus. Il n'est pas actuellement possible de conclure à un lien de causalité entre Protopic et l'apparition de lymphome. Une mise à jour du RCP de Protopic, par rapport aux résultats de ces études, a été réalisée.

Lors de la présentation de l'enquête par le CRPV de Toulouse, il a été mis en évidence que la prescription hors AMM dans l'indication vitiligo est très élevée (35% des prescriptions pour Protopic 0,1% et 28% pour Protopic 0,03%, sur la période 2014-2018).

Lors du congrès de la Société Française de Dermatologie (SFD) en décembre 2020, ont été présentés les résultats d'une étude multicentrique (7 centres), randomisée, en double aveugle, ayant comparé la pommade de tacrolimus à 0,1% à un placebo pour traiter le vitiligo facial pendant 24 semaines. 42 patients

adultes ont été inclus avec un âge moyen : 48 ans, un vitiligo depuis 10 ans avec atteinte du visage récente (moins de 2 ans) et stable depuis 3 derniers mois.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec repigmentation de la lésion cible d'au moins 75%.

En ITT, 65% des patients présentent une repigmentation de la lésion cible d'au moins 75% vs 0% dans le groupe placebo et la surface totale des lésions a été réduite de façon significative dans le groupe traité.

Cependant lors du suivi de 24 semaines après arrêt du traitement, seuls 40% des patients ont maintenu une repigmentation d'au moins 75% et la surface totale des lésions a été en hausse.

La tolérance locale était bonne avec une sensation de chaleur à l'application.

L'équipe du CHU de Bordeaux explique que l'effectif faible est lié à des difficultés de recrutement en raison du large usage hors-AMM du Protopic dans le vitiligo.

L'équipe conclut :

- efficacité rapide du tacrolimus à 0,1% dans le vitiligo facial
- taux de rechute important à l'arrêt du traitement
- nécessité d'un traitement d'entretien.

Question posée

- 1- Que pensez-vous de l'utilisation de Protopic dans le traitement du vitiligo ?
- 2- Des mesures devraient-elles être mises en place pour encadrer cette pratique ?

Conclusions du CSP

Discussion

Le CSP prend en compte que les données épidémiologiques concernant le risque de survenue de cancer/lymphome (études JOELLE et APPLE) sont rassurantes.

Cependant compte-tenu du risque de surexposition aux UV afin d'accélérer ou de maintenir la repigmentation, le CSP recommande un suivi supplémentaire des cancers cutanés.

Sur la base des données observationnelles disponibles dont il est nécessaire de faire une analyse critique, les membres du CSP confirment l'intérêt du tacrolimus aux dosages de 0,03% et 0,1% dans la situation hors AMM du vitiligo chez l'adulte et l'enfant. Ils prendront attache avec la SFD afin de formaliser le besoin en vue de la mise œuvre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation.

Conclusions

Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un vote.

Références documentaires

- Rapport de suivi national de pharmacovigilance de Protopic – septembre 2019
- Rapport de suivi national de pharmacovigilance de Protopic – décembre 2020
- Maintenance Therapy of Adult Vitiligo with 0.1% Tacrolimus Ointment: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study, *M. Cavalié, Journal of Investigative Dermatology, 2015.*

- Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus, *A. Taieb, British Journal of Dermatology, 2013.*
- Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo, *Ji Hae Lee, JAMA Dermatology, 2019*
- Efficacy and safety of tacrolimus 0.1% for the treatment of facial vitiligo: a multicenter randomized, double-blinded, vehicle-controlled study, *J. Seneschal, Journal of investigate dermatology, 2021.*

2.2 Nom du dossier :

Nom du dossier	RTU Thalidomide dans l'érythème polymorphe THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule THALIDOMIDE ACCORD 50 mg, gélule
Laboratoire(s)	CELGENE EUROPE LIMITED ACCORD HEALTHCARE France SAS
Direction concernée	DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2

Présentation du dossier

L'Ansm a été sollicitée en juillet 2019 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) sur la base 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 recense 7 études dont 1 étude randomisée et 6 séries de cas. Le thalidomide était utilisé dans 2 séries de cas :

- Schofield, 1993 : dans cette série de cas, 1 patient sur 65 présentant un EP récurrent a été traité par 200 mg/jour de thalidomide sans bénéfice ;
- Cherouati, 1996 : 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 disparu en 5 à 8 jours et une rémission a été obtenue avec la poursuite du traitement à faible dose (25-50 mg/jour).

Ce sujet a été discuté en novembre 2019 et un sursis à statuer a été émis dans l'attente des résultats de l'étude institutionnelle en cours, prévus pour mai 2020 (cf. Compte rendu du point Thalidomide du CSP de « Médicaments de dermatologie » de novembre 2019).

Les résultats de cette étude ont été présentés lors du congrès de la SFD de décembre 2020 et ont fait l'objet d'une thèse présentée le 15 décembre 2020.

Trente-cinq patients ont été inclus (20 femmes, âge médian 30 ans), avec EP évoluant depuis 3 ans en moyenne avant le thalidomide. Tous avaient une atteinte buccale. Un facteur déclenchant était rapporté dans 12 cas (Herpes n=10, Mycoplasma n=2). Les EP étaient récidivants dans 63% des cas (n=22, moyenne 5,5 poussées/an), et subintrants chez 37% (n=13). Trente-trois patients étaient en échec du valaciclovir et 24 sous corticoïdes oraux (dont 7 en continu). La durée médiane de traitement par thalidomide était de 17 mois (IQR : 9-27,7 mois). A 6 mois, 65,7% patients (n=23) n'ont eu aucune poussée depuis la mise sous thalidomide, 14,3% (n=5) l'avaient arrêté, et 20% (n=7) avaient eu au moins une poussée. Parmi

les 7 patients sous corticoïdes oraux au long cours, 3, en rémission à 6 mois, ont arrêté les corticoïdes oraux.

Parmi les 23 patients en rémission à 6 mois, la dose minimale efficace (aucune poussée d'EP) était ≥ 50 mg/j dans 8 cas, 50 mg/2j dans 6, et < 50 mg/2j dans 9 cas. La durée médiane de traitement par thalidomide dans ces 3 groupes de doses était respectivement de 1,1 an, 1,3 ans, et 2,3 ans. Les principaux effets indésirables (EI) étaient : asthénie (45,7%, n=16), et neuropathie (40%, n=14). Aucune thrombose n'a été rapportée. Le traitement a été arrêté chez 71,4% des patients (n=25), pour inefficacité (28%, n=7), neuropathie ou autre EI (56%, n=14), ou rémission prolongée (11,4%, n=4). Dix patients sont toujours traités à faibles doses.

Les conclusions de cette étude sont les suivantes : l'intérêt du thalidomide dans l'EP chronique était suggéré depuis longtemps mais seule une petite série sur 26 cas était publiée (Cherouati, 1996). Ici cette étude a inclus 35 patients avec EP évoluant depuis en moyenne 3 ans, le thalidomide est associé à une rémission complète à 6 mois chez 2/3 d'entre eux. Une dose faible < 50 mg/2j paraît suffisante chez 39% des répondeurs et est associée à une durée de traitement plus longue. Cependant, les EI, notamment les neuropathies sont une cause fréquente d'arrêt du thalidomide. Le lénalidomide, moins neurotoxique, pourrait ainsi s'avérer une piste intéressante.

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.

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 subintrales, 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 subintrales, 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.

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 30 juin 2020 est de 89 patients au total,

- 35 femmes en âge de procréer dont 1 au 1^{er} semestre 2020
- 4 patients pédiatriques.

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

Conclusions du CSP

Discussion

Sur la base des données disponibles, les membres du CSP sont favorables à l'octroi d'une RTU de thalidomide dans la situation hors AMM de l'érythème polymorphe : « 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 ».

Dans ce cadre, il sera recommandé de traiter les patients avec une dose minimale efficace afin de réduire le risque de toxicité notamment la neurotoxicité.

Le schéma posologique proposé est le suivant :

- dose d'attaque de 100 mg/jour
- dose d'entretien de 50 mg/jour voire 50 mg/2 jours voire 50 mg 2 fois par semaine.

Votes

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

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

AVIS FAVORABLE à l'octroi de la RTU

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

Dossiers thématiques

Nom du dossier :

Nom du dossier	Isotrétinoïne
Laboratoire(s)	Arrow - Bailleul - Expanscience - Pierre Fabre
Direction concernée	DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2

Présentation du dossier

Le CSP est informé de l'audition publique qui aura lieu le 2 mars 2021 dont l'objectif est d'optimiser l'accès à l'information concernant les risques liés à la prise d'isotrétinoïne, notamment le risque tératogène et le risque psychiatrique.

Le CSP a évoqué l'absence d'information sur les risques de l'isotrétinoïne lors de l'achat sur Internet d'isotrétinoïne, notamment par les adolescents et les jeunes adultes.