

Numéro unique de document : GT082017013

Date document : 09/06/2017

Direction : INFHEP

Pôle : Dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares

Personne en charge : Nathalie DUMARCET

GT08 Médicaments de dermatologie et produits cosmétiques N°1

Séance du 08/06/2017 de 14:00 à 17:00 en salle 1

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
ALLAIN-VEYRAC Gwenaëlle	Membre	☒	☐	
BEANI Jean-Claude	Membre	☐	☒	
COSTE Joël	CNAMTS (Invité)	☒	☐	
GAILLARD D'ANDEL Thierry	Membre	☒	☐	
GUILLOT Bernard	Membre	☒	☐	
JEAN-PASTOR Marie-Josèphe	Membre	☐	☒	
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre	☒	☐	
MEZZAROBBA Myriam	CNAMTS (Invitée)	☒	☐	
SBIDIAN Emilie	Membre	☐	☒	
BENMAOR Kareen	Evaluateur	☒	☐	
DUMARCET Nathalie	Chef de pôle GASTRO	☒	☐	
GILLES Carole	Evaluateur	☒	☐	
SEMAILLE Caroline	Président/directrice INFHEP	☒	☐	
STOEHR Alexandre	Evaluateur	☒	☐	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption	Non	Non
1.2	Validation du règlement intérieur		Pour information	Non	Non
1.3	Enregistrement audio des séances		Pour information	Non	Non
1.4	Classification des liens d'intérêts		Pour information	Non	Non
2.	Dossiers thématiques				
2.1	/				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	Réalisation des tests de grossesse au cours d'un traitement par Soriatane :	NDK	Pour information	Non	

	présentation étude CNAM-ANSM				
3.2	Rapport bénéfice/risque de l'isothipendyl topique	AST/NDK	Pour discussion	Non	
3.3	Analyse des cas rapportés d'effets indésirables cutanés après application de Curaspotaqua, gel (peroxyde de benzoyl)	AST	Pour discussion	Non	
3.4	Flammazine	CG	Pour discussion	Non	
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	/				
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Réalisation des tests de grossesse au cours d'un traitement par Soriatane : présentation étude CNAM-ANSM
Dossier thématique	☐
Dossiers Produits – Substances (National)	☒
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐
Horaire de passage	14 :20-15 :00

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐ DPI actualisée en séance ☐	Si niveau 1 Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐	Si niveau 2 Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐

	Critères de passage	
	Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	☐
	Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	☐
	Caractère innovant du dossier	☐
	Impact majeur de santé publique	☒

Références documentaires

/

Présentation de la problématique

La CNAM et l'ANSM ont étudié une cohorte de 10 402 femmes âgées de 15 à 49 ans, débutant un traitement par acitrétine entre janvier 2007 et décembre 2015, à partir des bases de données françaises du SNIIRAM (Système national d'information inter régimes de l'assurance maladie, données de remboursement) et du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information, données d'hospitalisations). L'objectif de cette étude était d'évaluer le respect de la réglementation concernant la prévention de la grossesse et les potentielles améliorations par rapport à la période 2007-2013, par la description de la réalisation de tests de grossesse, et des instaurations en fonction de la spécialité du médecin prescripteur ainsi que par l'étude de la survenue de grossesses.

Les résultats de cette étude épidémiologique sont présentés au groupe de travail pour information (cf Point

d'information : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etude-d-impact-des-mesures-de-reduction-du-risque-teratogene-de-Soriatane-acitretine-persistence-de-grossesses-en-cours-de-traitement-ou-dans-les-mois-suivant-son-arret-Point-d-information>).

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Rapport bénéfice/risque de l'isothipendyl topique (spécialités Apaisyl gel et Sedermyl)
Dossier thématique	☐
Dossiers Produits – Substances (National)	☒
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐
Horaire de passage	15:00 – 15:30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
/					Si DPI > 1 an Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐ DPI actualisée en séance ☐	Si niveau 1 Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐	Si niveau 2 Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		☒
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		☒
Caractère innovant du dossier		☐
Impact majeur de santé publique		☐

Références documentaires

Rapport de réévaluation du bénéfice / risque des spécialités à base d'isothipendyl hydrochloride

Présentation de la problématique

Un cas marquant a été présenté au comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 17 mai 2016 concernant une éruption généralisée prurigineuse avec hyperéosinophilie à la suite de l'application cutanée de la spécialité Apaisylgel 0,75 % indiquée dans le traitement symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes. Conformément à l'avis du CTPV, une réévaluation du rapport bénéfice / risque des spécialités contenant la substance active « chlorhydrate d'isothipendyl » a été engagée. Les données d'efficacité et de sécurité de ces spécialités ont fait l'objet d'une évaluation en collaboration avec le CRPV de Rennes.

Question posée	Le rapport bénéfice / risque de ces deux spécialités demeure-t-il favorable au vu des données d'efficacité et de sécurité présentés ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		4
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		4
Nombre d'abstention		0

Avis relatif à la question posée	Les données d'efficacité reposent, d'une part, sur une étude qui a évalué l'effet de 9 antihistaminiques topiques versus placebo après injection intradermique d'histamine chez 12 volontaires sains, étude exploratoire, et, d'autre part, sur 8 études ouvertes de patients traités par voie orale pour des indications variées dépassant l'indication de l'AMM. Les titulaires d'AMM n'ont fourni aucune étude clinique évaluant l'efficacité du chlorhydrate d'isothipendyl administré par voie topique dans le traitement du prurit. Les études fournies sont anciennes et présentent de nombreuses limites méthodologiques. Elles apparaissent insuffisantes dans la mesure où elles ne contiennent aucune donnée sur l'efficacité réelle d'Apaisyl et Sedermyl dans le traitement symptomatique local du prurit, en particulier les piqûres d'insectes. Bien que les taux de notification pour les spécialités Apaisyl et Sedermyl soient faibles, des cas de réactions cutanées graves généralisées (eczéma de contact et photosensibilisation) ont été rapportés, réactions qui ne sont pas décrites en rubrique 4.8 des RCP. En cumulant les cas rapportés, il a été retrouvé 100 cas correspondant à 167 effets indésirables dont 24 cas graves essentiellement à type de réactions immuno-allergiques cutanées. Les réactions de photosensibilisation sont des réactions connues avec les topiques dérivés des phénothiazines. Prenant en compte le risque cas de réactions cutanées rares mais graves au regard des données d'efficacité mal établies, les membres du groupe estiment que le rapport entre les bénéfices et les risques des médicaments topiques à base de chlorhydrate d'isothipendyl apparaît défavorable et sera discuté en commission de suivi du rapport bénéfice/risque. Il est noté que ces spécialités sont disponibles sans ordonnance et qu'il existe des alternatives thérapeutiques disponibles telles les dermocorticoïdes d'activité faible à base d'hydrocortisone, dont les effets indésirables sont limités. Une réévaluation entre les bénéfices et les risques des autres spécialités topiques contenant un antihistaminique de nature phénothiazinique dans l'indication de traitement du prurit est recommandée.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance	
Nom du dossier	Revue cumulative des effets indésirables cutanés sous Curaspotaqua 5%, gel (peroxyde de benzoyle nécessitant un rinçage)
Dossier thématique	☐
Dossiers Produits – Substances (National)	☒
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐

Horaire de passage	15 :30 – 16 :00
--------------------	-----------------

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐ DPI actualisée en séance ☐	Si niveau 1 Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐	Si niveau 2 Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		☒
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		☒
Caractère innovant du dossier		☐
Impact majeur de santé publique		☐

Références documentaires
Rapport d'expertise concernant l'analyse comparative des effets indésirables cutanés sous Curaspotaqua versus Cutacnyl

Présentation de la problématique	
A la suite d'un cas marquant présenté au CTPV de mai 2016 concernant une réaction cutanée grave après application de Curaspotaqua sans rinçage, une revue cumulative des effets indésirables cutanés ainsi que des mésusages avait été demandé au titulaire d'AMM. Curaspotaqua, gel (peroxyde de benzoyle à 5%) est la seule spécialité topique contenant cette substance nécessitant un rinçage 1 à 5 minutes après application du fait de la présence d'un excipient (oléfine sulfonate de sodium), agent tensioactif et moussant au caractère irritant et desséchant. Cette spécialité est en prescription médicale facultative (PMF) c'est-à-dire qu'un patient peut se procurer cette spécialité sans prescription médicale. En effet, bien que le peroxyde de benzoyle soit une substance active inscrite sur la liste II des substances vénéneuses par arrêté du 19 juin 1979, les spécialités contenant du peroxyde de benzoyle, en application sur la peau, à la concentration maximale fixée à 5 % et contenant une quantité maximale de principe actif remise au public de 5 grammes, sont exonérées de la réglementation des substances vénéneuses (arrêté du 11 juillet 2007). Les données de sécurité notamment les réactions de type dermite irritative sont présentées au groupe de travail.	
Question posée	Les données de sécurité rapportées concernant la spécialité Curaspotaqua gel (peroxyde de benzoyle) vous paraissent-elles de nature à modifier l'AMM de ce produit ?
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	4
Nombre d'avis favorables	4
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	Les données concernant les effets indésirables cutanés des spécialités contenant du peroxyde de benzoyle commercialisées par le titulaire d'AMM ont été comparées. Curaspotaqua en gel (peroxyde de benzoyle à hauteur de 5 % contenant un excipient à caractère moussant et nettoyant pouvant s'avérer irritant et desséchant qui nécessite un rinçage abondant après 1 à 5

	minutes d'attente) est en prescription médicale facultative (non remboursé). Concernant les données de sécurité françaises, l'estimation de l'incidence des signalements d'effets indésirables cutanés rapportés est 12 fois supérieure avec le Curaspotaqua par rapport à la forme gel sans rinçage. Les effets indésirables avec Curaspotaqua consistent principalement en des réactions de type dermite irritative alors qu'avec la forme sans rinçage, il est rapporté majoritairement des manifestations d'eczéma. Les cas signalés via les CRPV mentionnent dans 2 cas sur 4 un mésusage avec une absence de rinçage. Le risque de dermite irritative intervenant notamment à la suite du mésusage du médicament et la différence tant quantitative que qualitative de la tolérance cutanée de Curaspotaqua par rapport aux autres formes de médicaments topiques contenant du peroxyde de benzoyle pose problème pour la spécialité Curaspotaqua disponible sans ordonnance. Cela conduit à proposer le listage de cette spécialité et le renforcement de l'information quant à la nécessité de rinçage. Il est rappelé que le listage du produit nécessite une modification de l'arrêté d'exonération concerné. Pour rappel, l'arrêté du 11 juillet 2007 portait sur l'exonération des produits contenant du peroxyde de benzoyle en application sur la peau pour une concentration maximale non divisée en prises de 5 % et pour une quantité maximale remise au public de 5 g. Le GT souhaite que le statut de PMF pour cette spécialité soit revu. Au vu des données de sécurité présentées, 4 experts sur 4 sont en faveur d'une suppression de l'exonération de la liste des substances vénéneuses pour cette spécialité à base de peroxyde de benzoyle à application cutanée qui nécessite un rinçage. De plus, les membres du GT recommandent un renforcement de l'information dans le RCP et la notice sur ce risque de dermite irritative.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance	
Nom du dossier	Flammazine
Dossier thématique	☐
Dossiers Produits – Substances (National)	☒
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐
Horaire de passage	16 :00 – 16 :40

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
/					Si DPI > 1 an Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐ DPI actualisée	Si niveau 1 Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐	Si niveau 2 Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐

					en séance ☐		
--	--	--	--	--	------------------------------------	--	--

Critères de passage		
	Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	☒
	Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	☒
	Caractère innovant du dossier	☐
	Impact majeur de santé publique	☐

Références documentaires

Documents soumis par le laboratoire Alliance :

- Rapport « Données actualisées d'efficacité » et bibliographie
- Avis du président de la Société Française et Francophone des Plaies et Cicatrisations(SFFPC)
- Rapport d'un dermatologue de ville
- Projet d'annexes de l'AMM

Présentation de la problématique

Une réévaluation du bénéfice/risque des spécialités contenant de la sulfadiazine argentique, dont la Flammazine, a été initiée suite à un rapport du CRPV de Nancy faisant état d'un certain nombre d'effets indésirables, parfois systémiques et potentiellement graves (notamment pancytopenie, atteintes rénales, hypersensibilité, argyrisme). Les conclusions de cette réévaluation amènent à la restriction des indications à la «prévention des surinfections des brûlures à partir du second degré ». Toutefois, le laboratoire commercialisant la Flammazine propose d'ajouter : "Prévention et traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du second degré et de certaines plaies telles que escarre, pied diabétique et ulcère de jambe".

Il est à noter que la substance a été inscrite sur « liste I » (arrêté du 22/07/2015) et n'est donc plus en prescription médicale facultative.

Question posée	1) Les données fournies par la firme sont-elles en faveur d'une efficacité du produit dans les indications proposées ?
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	Concernant la question du libellé de l'indication dans les brûlures : - en prévention des infections, les experts s'accordent sur le fait que les données même si elles reposent sur des études de faible méthodologie, sont en faveur d'un usage bien établi reconnu. - en traitement des infections, le dossier fourni par la firme ne permet pas, en l'état, de démontrer l'efficacité de Flammazine. Le laboratoire a fait un listing d'études sans en faire une synthèse correcte et sans aucune analyse critique objective (des études négatives sont fournies sans que la firme n'en tienne compte dans son analyse critique). La question des résistances bactériennes n'est pas discutée. Aussi, les membres du GT souhaitent interroger les sociétés savantes pour connaître la pratique en cas de brûlures infectées et non infectées. Concernant l'indication dans les plaies : le dossier de la firme est constituée de petites séries de cas, voire des cas isolés et les études comparatives ont été effectuées avec des dispositifs médicaux (DM) imprégnés de SSD. Or, les résultats d'un pansement imprégné de sulfadiazine argentique (SSD : silver sulfadiazine) ne sont pas extrapolables à Flammazine qui est une crème seule. Selon le GT, il existe de nombreuses alternatives en DM pour traiter les escarres et les ulcères de jambe.

<i>Avis minoritaires</i>		
Question posée	2) La durée limite de traitement convient-elle ?	
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>		Tant que le libellé d'indication n'est pas totalement défini, il est difficile de se prononcer définitivement sur la durée de traitement à recommander. Un expert du laboratoire rapporte que la littérature serait plutôt en faveur d'un délai de 4 à 5 semaines ce qui ne justifie donc pas la proposition de 10 semaines du laboratoire. De plus, il est à critiquer l'absence de donnée quant à l'adaptation de la posologie notamment en fonction de l'âge, de la surface corporelle surtout compte-tenu du cas de pharmacovigilance en pédiatrie qui est à l'origine de réévaluation bénéfice/risque de la sulfadiazine argentine (SSD), a minima des mises en garde quant à l'enfant doivent être envisagées.
<i>Avis minoritaires</i>		
Question posée	3) La proposition de restriction des CPD « Prescription initiale réservée aux médecins spécialistes en Dermatologie, en Chirurgie, en brûlologie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie, aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie ou de la capacité de médecine d'urgence ou du Diplôme d'Université en Plaies et Cicatrisations, aux médecins spécialistes en médecine physique et de réadaptation » vous paraît-elle adaptée ?	
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>		Le GT est en faveur d'une Prescription initiale hospitalière avec renouvellement en ville, dans l'attente du rapport actualisé du CRPV et sous réserve que les questions concernant l'indication et la posologie soient résolues.
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance
Le dossier fourni par la firme est incomplet et ne permet pas de conclure en l'état. Il manque notamment des données ciblées sur Flammazine et bien étayées selon l'indication d'une part dans le traitement des brûlures infectées, et d'autre part dans la prévention et le traitement des infections dans les plaies. Ces données devront être tabulées pour pouvoir clairement identifier la méthodologie des études retenues et la pertinence des résultats. Aussi, des données complémentaires doivent être demandées à la firme.		
De plus, les membres du GT sont en faveur de l'organisation d'une réunion dédiée sur le sujet en présence du CRPV afin de recueillir l'avis d'experts indépendants spécialisés dans le traitement des brûlures et des plaies, en infectiologie, en bactériologie et d'entendre la position des sociétés savantes dans le cadre d'une audition.		