

Ordre du jour

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 02/02/2021 de 14 :30 à 17 :00

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
1. Introduction	
1.1 Adoption de l'ordre du jour	Pour adoption
2. Dossiers Produits – Substances (Europe)	
2.1. PROTOPIC	Pour discussion
3. Dossiers Produits – Substances (Nationale)	
3.1 RTU dans l'érythème polymorphe THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule THALIDOMIDE ACCORD 50 mg, gélule	Pour avis
3. Tour de table	

Dossier	
Nom du dossier	PROTOPIC
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

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 APPLES 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 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

Questions posées	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 ?

Dossier	
Nom du dossier	RTU Thalidomide dans l'érythème polymorphe THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule THALIDOMIDE ACCORD 50 mg, gélule
Dossiers Produits – Substances (Nationale)	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

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 :

- Shofield, 1993 : 1/65 patient présentant un EP récurrent 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 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).

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 dont les résultats étaient attendus pour mai 2020 (cf.Compte rendu Thalidomide 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 réponders 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.

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.

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

2. 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.