

Numero unique de document : GT0820180133
Date document : 29/05/2018
Direction : DPAI (Direction des Politiques, d'autorisations et d'innovation)
Pôle : Politique publique et process d'innovation
Personne en charge : C.Schurtz/J.Haddad
Code : AUTEVALGTFOR03 V01
Code budgétaire : DPAI OS9950

GT Médicaments de prescription médicale facultative – N° 082018-01

Séance du 02 mai 2018 de 9h30 à 13h00 en salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Haleh CHARABIANI-BAGHERI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pascaline DANTAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Sophie DE WULF	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> TC	<input type="checkbox"/>	
Michel DOUSTEYSSIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sébastien FAURE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Claire GUY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Aude LAMBERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Philippe MONGES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Olivier RÉVEILLAUD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Elodie CHAPEL	Directrice DPAI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marc MARTIN	Directeur Adjoint DPAI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Camille SCHURTZ	Chef de Pôle DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jacqueline HADDAD	Secrétaire scientifique DPAI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Arnaud de VERDHELAN	Référent information publicité	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Nathalie DUMARCET	Chef produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvain GUEHO	Chef produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Nivé LE BONHEUR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sylvain PERRIOT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Lama SARGI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

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				
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Étiquetage des spécialités contenant Paracétamol		Non discuté		
2.2	AINS et risques de complications infectieuses		Non discuté		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	DELIPROCT , suppositoire		Pour discussion		
3.2	CICATRYL , pommade en sachet-dose		Pour discussion		
3.3	PERCUTAFEINE , gel		Pour discussion		
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

1.1 Adoption de l'ordre du jour

Après l'accueil des participants, le quorum étant atteint, le modérateur ouvre la séance.

Un tour de table est effectué afin que chaque participant se présente.

Dossier Produit

Nom du dossier	DELIPROCT, suppositoire
Firme concernée	BAYER HEALTHCARE SAS
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<Arguments : champ texte>	<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<Arguments : champ texte>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Overview clinique

Présentation de la problématique

Le laboratoire BAYER Healthcare a déposé une demande de changement du statut légal de sa spécialité :

- DELIPROCT suppositoire

de « prescription médicale obligatoire » (liste I) en « prescription médicale facultative ». Il sollicite également l'inscription de sa spécialité sur la liste des médicaments de médication officinale (MMO) (cas N°3 : association fixe non référencée dans la liste MMO et indication référencée dans l'Annexe I de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM des médicaments de prescription médicale facultative).

Cette spécialité est composée d'une association de caproate de prednisolone et de chlorhydrate de cinchocaïne. La prednisolone est une substance active inscrite sur la liste I des substances vénéneuses (arrêté du 21 janvier 1957) qui ne bénéficie à ce jour d'aucune exonération à la réglementation des substances vénéneuses.

La cinchocaïne est une substance active inscrite sur la liste II des substances vénéneuses (liste I pour les préparations ophtalmiques) qui bénéficie d'ores et déjà de critères d'exonération (arrêté du 22 janvier 1957).

Ainsi, la concentration en chlorhydrate de cinchocaïne contenue dans DELIPROCT suppositoire répond aux critères d'exonération prévus par l'arrêté précité (dose limite par unité de prise et quantité maximale de substance remise au public) et ne nécessite donc pas de modification de l'arrêté d'exonération en vigueur.

En revanche, concernant la prednisolone, il serait nécessaire de prévoir un arrêté d'exonération de la prednisolone à la liste I des substances vénéneuses afin que la spécialité DELIPROCT, suppositoire réponde auxdits critères et ne soit ainsi plus inscrite sur la liste I des substances vénéneuses.

A cette fin, le laboratoire BAYER a déposé en parallèle auprès de l'ANSM une demande d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses pour le caproate de prednisolone dans les conditions suivantes:

Nom de la substance vénéneuse	Formes pharmaceutiques ou voie d'administration	Non divisée en prises : concentration maximale %	Divisée en prises : dose limite par unité de prise	Quantité maximale de substance remise au public
Prednisolone (caproate de)	Suppositoire	-	1,3 mg	15,6 mg
	Pommade rectale	0,19	-	57 mg

La spécialité DELIPROCT a été autorisée en France le 28 juin 1963.

Composition et présentations :

DELIPROCT suppositoire contient 1.3 mg de caproate de prednisolone et 1 mg de chlorhydrate de cinchocaïne par suppositoire. Deux présentations ont l'AMM : plaquette de 6 suppositoires et plaquette de 12 suppositoires.

Indication actuelle :

RCP : « Traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales en particulier dans la crise hémorroïdaire ».

Notice : « Ce médicament est préconisé dans certaines maladies anales s'accompagnant de douleurs ou de démangeaisons et en particulier la crise hémorroïdaire ».

Posologie :

1 suppositoire par jour (en cas de crise aiguë, 2 à 3 le premier jour).

Le traitement doit être de courte durée.

Précautions particulières de conservation

Il doit être noté que selon le RCP approuvé, Deliproct suppositoire doit être conservé à une température entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur)

Adaptation de l'information :

Le laboratoire propose :

- l'indication suivante :

* dans le RCP: « Traitement *symptomatique* des manifestations douloureuses et prurigineuses anales en particulier dans la crise hémorroïdaire ».

* dans la notice et l'étiquetage : « Ce médicament est préconisé dans certaines pathologies anales s'accompagnant de douleurs ou de démangeaisons, en particulier dans la crise hémorroïdaire »

- d'ajouter une durée de traitement maximale au RCP et la notice : « Le traitement doit être de courte durée (*maximum 7 jours*) »

- d'ajouter dans la notice :

« Adressez-vous à votre pharmacien pour tout conseil ou information »

« Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice »

« Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien après 7 jours. »

« Le traitement doit être de courte durée. Si la douleur ne cède pas rapidement, consulter sans tarder votre médecin »

- d'ajouter des conseils d'éducation sanitaire dans la notice

Données fournies par le laboratoire

Données de sécurité

La spécialité est commercialisée en France depuis 1964, ainsi que dans plusieurs pays européens et dans le monde. Le nombre de patients traités est estimé à 3.9 millions par an (sur la base des chiffres de vente sur la période octobre 2009- septembre 2015).

Le nombre d'effets indésirables rapportés depuis la commercialisation est estimé à 200.

1) Sur la période du dernier PSUR (octobre 2012-septembre 2015), 36 cas ont été rapportés pour un total de 65 effets indésirables (11 graves et 54 non graves). Les principaux effets indésirables ont concerné les systèmes suivants :

- Affections gastro-intestinales (14 non graves)
- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (1 grave et 12 non graves)
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (2 graves et 9 non graves)
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (1 grave et 7 non graves).

Sur les 36 cas rapportés, 11 ont été médicalement confirmés avec 4 cas graves:

- œdème de la gorge (imputabilité jugée possible)
- œdème du larynx, épiglottite, hypersensibilité, érythème et prurit (allergie aux anesthésiques locaux confirmée),
- augmentation des transaminases, hyperbilirubinémie et hyperlipasémie (jugé comme non lié au traitement),
- mésusage (tentative d'inhalation nasale du médicament).

Les autres cas médicalement confirmés non graves sont : absence d'effet, prurit, utilisation pendant l'allaitement, œdème périorbitaire, sécheresse de la peau du visage, application vaginale, prescription pendant l'allaitement.

2) Depuis le dernier PSUR, 40 cas de pharmacovigilance ont été rapportés avec 82 effets indésirables (7 graves et 75 non graves). Parmi les 7 cas graves, seuls 4 effets indésirables ont été jugés comme pouvant être liés au traitement par DELIPROCT :

- une dermatite de contact systémique (allergie aux anesthésiques locaux confirmée par un patch test),
- une réaction allergique avec un prurit,
- une pemphigoïde bulleuse de l'anus.

Les autres cas n'avaient pas de relation avec le traitement (un cas de poussée de polyarthrite rhumatoïde, un cas de

maladie de Paget, un trouble mental). Il s'agit donc de 3 cas de réaction allergique au traitement ayant tous une évolution favorable.

3) Dans le dernier PSUR, 6 cas d'usage hors AMM ou mésusage sont rapportés :

- un cas de prescription dans une colite ulcéreuse,
- 2 cas de prescription chez des femmes allaitantes,
- un cas d'application sur les paupières,
- 2 cas d'utilisation supérieure à 2 semaines.
- Un cas de mésusage chez un toxicomane

4) La seule contre-indication dans le RCP est l'hypersensibilité aux substances actives (ou aux autres anesthésiques locaux), ou à l'un des excipients.

5) Les précautions d'emploi sont dues à la présence de prednisolone (« Ce traitement n'est pas indiqué dans les maladies anales d'origine bactérienne, mycosique, virale ou parasitaire en l'absence de traitement anti-infectieux spécifique ».)

Il n'y a pas de risque de surdosage.

6) Des interactions médicamenteuses sont possibles avec les inhibiteurs du CYP3A.

7) Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) permet l'utilisation de Deliproct dans la pathologie hémorroïdaire chez la femme enceinte ou allaitante. Mais, par mesure de précaution, l'information de Deliproct recommande d'éviter son utilisation au cours de la grossesse et l'allaitement

Données cliniques

1) Les données bibliographiques versées dans la demande sont résumées dans le tableau suivant :

Etude	Médicaments	Population / N	Schéma	Résultats
Ledward (1980)	- Anacal pommade rectale (0.2% héparinoïde, 0.15% prednisolone, 5.0% oxypolyethoxydodecane 0.5% chlorphane) - Placebo	Femmes post-accouchement. Anacal : 31 Placebo : 23	Double aveugle Application 2 fois par jour.	Disparition de la douleur après 3 jours de traitement chez 23 patientes dans le groupe Anacal et 11 patientes dans le groupe placebo
Chlebaroc C. et al (1985)	- Deliproct pommade (semaine 1) et Deliproct suppositoire (semaine 2) - Proctoparf (bufexamac + lidocaïne)	Adultes avec désordres hémorroïdaires (hémorroïdes, eczéma anal, proctite, fissure anales). Deliproct : 41 Proctoparf : 51	Double aveugle Application 2 fois par jour	Réduction significative des symptômes dans le bras Deliproct (brûlures : p<0.01), érythème, prurit, sécrétions (p<0.001) Bonne tolérance.
Etudes non contrôlées des années 1960 (citée dans B Havlikova 2010)	Deliproct	Traitement conservateur ou post-chirurgie. 627 patients	Etudes non contrôlées	Amélioration des symptômes en 3-21 jours

2) Autres arguments apportés par le laboratoire:

Plusieurs études montrent une prévalence élevée de la maladie. La dernière réalisée chez les généralistes entre octobre 2014 et avril 2015 a évalué la prévalence des symptômes anaux chez les patients venant consulter (Tournu et al 2017). Sur 1061 patients, 166 patients (15.6%) ont révélé avoir des symptômes. Un examen a été pratiqué chez 59 patients (35,5%); il n'a pas été proposé dans 45,2% des cas et refusé dans 19,3% des cas. Un diagnostic a été posé chez 65 patients (39,9%) avec hémorroïdes (25,8%), fissure anale (6,1%), trouble dermatologique (1,8%), condylome (1,2%). En cas d'examen clinique, le diagnostic était plus fréquemment posé (76% versus 20%, p<0,001). Chez les patients présentant des hémorroïdes, les traitements prescrits ont été des crèmes rectales (69%), des suppositoires (45,2%), des phlébotoniques (31%), des laxatifs (28,6%), des anti-inflammatoires oraux (21,4%) et des analgésiques oraux (14,3%).

Cette étude montre que les patients ne parlent pas de leurs problèmes rectaux à leur médecin lors des consultations.

Et quand ils en parlent, un examen rectal destiné à poser le diagnostic n'est réalisé que dans un tiers des cas.

Note d'évaluation interne :

- L'annexe 1 de l'avis aux fabricants du 27 mai 2005 concernant les demandes d'AMM des médicaments de PMF établit une liste des situations cliniques pouvant relever d'une prise en charge autonome par le patient, avec le conseil éventuel du pharmacien. La crise hémorroïdaire est listée dans le chapitre 3 « troubles gastro-intestinaux ».

- De nombreuses spécialités sont actuellement disponibles en France en prescription médicale facultative dans le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire. Ce sont des gels rectaux, crèmes rectales ou suppositoires renfermant :

- un anesthésique local comme la benzocaïne, lidocaïne, pramocaïne, quinisocaïne, parfois associé à un anti-inflammatoire (énoxolone) et/ou un antiseptique (bromure de dodéclonium) et/ou un vasculoprotecteur (esculoside)
- des mucoprotecteurs et lubrifiants (carraghénates, oxyde de zinc, dioxyde de titane)
- des veinotoniques

Il n'existe pas à ce jour de spécialité en prescription médicale facultative dans la crise hémorroïdaire à base de corticostéroïde.

Question posée	La demande d'exonération à la liste I des substances vénéneuses du caproate de prednisolone par voie rectale (suppositoire) pour une dose limite par unité de prise de 1,3 mg et pour une quantité maximale de substance remise au public de 15,6 mg est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		5
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		5
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les experts du GT rejettent la demande d'exonération à la liste I des substances vénéneuses du caproate de prednisolone par voie rectale (suppositoire) pour les raisons suivantes : - risque de perte de chance pour le patient liée à la difficulté du diagnostic de la crise hémorroïdaire par rapport à d'autres pathologies anales d'origine infectieuse, notamment le condylome. - banalisation de l'utilisation des corticostéroïdes - les données de pharmacovigilance ont été obtenues dans le cadre d'une prescription médicale obligatoire (donc contrôlée) et ne peuvent être extrapolées à un usage en prescription médicale facultative.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée	La demande de libre accès de DELIPROCT suppositoire en présentations de 6 et 12 suppositoires est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		5
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		5
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée	Les modifications apportées aux libellés des annexes de l'AMM (RCP, notice et étiquetage) sont-elles satisfaisantes et suffisantes ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		5

Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	5
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	
<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier	CICATRYL, pommade en sachet-dose
Firme concernée	PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques <Arguments : champ texte>		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Clinical Overview
 Annexes de l'AMM : RCP, Notice, Etiquetage
 Avis du GEI PMF n°17 du 28.01.2010 de BiafineAct

Modification d'AMM

Procédure nationale NL14604

Cette spécialité à base de 4 substances actives : allantoïne, gaïazulène, para-chlorométacrésol, acétate d'alpha-

tocophérol, a été autorisée en France le 23/01/1987, elle peut actuellement être délivrée sans prescription médicale. Elle n'est pas inscrite sur la liste des spécialités remboursables et sa publicité Grand Public est autorisée. Elle est commercialisée depuis 1987.

Indications thérapeutiques actuelles

RCP : "*Traitement symptomatique local des plaies et brûlures superficielles peu étendues*"

Notice : "*La pommade CICATRYL est utilisée pour le traitement local des plaies et brûlures superficielles peu étendues.*"

Posologie actuelle

RCP : "*Appliquer une couche de Cicatryl, pommade en sachet-dose sur la région de la peau concernée et la faire pénétrer par léger massage du bout des doigts.*

En règle générale 1 à 2 applications par jour suivant la nature et l'importance de la blessure ou de la brûlure."

Notice : "*Se laver soigneusement les mains.*

Appliquer une couche de Cicatryl, pommade en sachet-dose sur la région de la peau concernée et la faire pénétrer par léger massage du bout des doigts.

En règle générale 1 à 2 applications par jour suivant la nature et l'importance de la blessure ou de la brûlure.

Si le pourtour de la plaie est irrité, faire déborder largement l'application de CICATRYL au-delà de la blessure à traiter.

Si la blessure ou la brûlure est trop douloureuse, la recouvrir avec une gaze préalablement enduite de CICATRYL."

Libellé de la modification

Statut revendiqué par le laboratoire pour sa demande : CAS N°4

Le laboratoire Pierre Fabre demande le libre accès pour la spécialité Cicatryl sous la présentation de 2 g en sachet-dose en boîte de 14 sachets qui est re-commercialisée depuis février 2017.

Il est à noter que des présentations de 1 g et de 4 g existent également mais ne sont pas commercialisées.

La posologie demandée par le laboratoire est maintenue à 1 à 2 applications par jour.

Une durée de traitement est ajoutée : "**La durée normale de traitement est de 7 jours. Si pas d'évolution positive un avis médicale sera nécessaire.**"

Présentation de la problématique

Il s'agit d'un cas n°4 pour une demande de libre accès pour une nouvelle indication et pour des substances actives non inscrites à ce jour sur la liste des médicaments en libre accès.

Indication revendiquée inchangée : "*Traitement symptomatique local des plaies et brûlures superficielles peu étendues*"

Il est à noter que BIAFINEACT®, spécialité contenant de la trolamine) est en libre accès avec les indications suivantes "*Troubles cutanés (brûlures)*" et "*Plaies cutanées non infectées*" (cf. GEI PMF n°17 du 28.01.2010).

Le laboratoire revendique une durée de traitement de 7 jours correspondant à la durée de cicatrisation des brûlures du 1^{er} degré et des plaies superficielles.

Le profil de sécurité de cette spécialité consiste aujourd'hui dans le RCP aux effets indésirables dus aux excipients à effet notoire : parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle avec risque d'eczéma de contact et exceptionnellement des réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

Le laboratoire rapporte sur la période du 26 octobre 2007 au 31 juillet 2017 portant sur plus de 11 millions de patients traités, 86 cas signalés avec la forme crème (en arrêt de commercialisation depuis le 30.05.2011) ou la forme pommade depuis dont 3 cas graves :

- œdème du visage, œdème de la paupière, rash avec démangeaison et peau sèche chez une femme de 41 ans dans un contexte d'utilisation hors-AMM ;
- décoloration au site d'application chez une enfant de 9 ans ;
- décoloration au site d'application chez une femme de 45 ans.

Onze cas d'erreurs médicamenteuses avec effet indésirable sont également rapportés :

- 3 utilisations après péremption :
 - o avec rash, rougeur, inflammation et gonflement de la cuisse
 - o cicatrisation retardée
 - o décoloration au site d'application.
- 6 utilisations accidentelles dont 4 chez des moins de 12 ans dont 1 cas chez un enfant 30 mois avec application dans l'œil ayant conduit à une hyperémie oculaire.

Trois cas sont rapportés dans un contexte hors-AMM :

- effet thérapeutique non attendu dans l'herpès labial
- application sur une muqueuse avec réaction local non grave et sensation de brûlure
- manque d'efficacité.

Dans la population pédiatrique, 18 cas sont rapportés dont 17 non graves et 1 cas grave avec hypopigmentation au

site d'application avec critère de gravité cliniquement significatif.

Les cas non graves consistent en érythème, urticaire généralisée, dermatite de contact, aggravation d'une brûlure locale et des cas d'ingestion accidentelle.

D'autres excipients à effet notoire sont présents dans la composition de Cicatryl qui peuvent conduire à des effets indésirables tels que l'alcool cétostéarylique qui peut provoquer des réactions cutanées locales (ex. dermatite de contact).

(Il est à noter que le chlorocrésol est considéré comme un excipient à effet notoire pouvant provoquer des réactions allergiques.)

A noter que le laboratoire n'a pas proposé de rubrique « conseils d'éducation sanitaire » au sein de la notice de Cicatryl. Par ailleurs, les rubriques 5.2 Propriétés pharmacocinétiques et 5.3 Données de sécurité préclinique ne sont pas renseignées à ce jour et que le laboratoire ne propose aucun libellé.

Question posée	La demande de libre accès pour la spécialité CICATRYL pommade en sachet-dose en présentation de 2 g (boîte de 14) est-elle acceptable avec une durée de traitement de 7 jours ? Si oui, quelles modifications jugez-vous nécessaire dans les annexes de l'AMM ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		5
Nombre d'avis favorables		2
Nombre d'avis défavorables		3
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Avis défavorable à la demande de libre accès de Cicatryl Le GTPMF indique qu'il existe un risque d'application sur plaies et brûlures infectées ainsi que sur plaies et/ou brûlures non désinfectées (sans désinfection préalable). Des cas de pigmentation sur les plaies ne sont pas en faveur d'un libre accès.	
<i>Avis minoritaires</i>	La présentation en sachet-dose de 10 g est adaptée à une utilisation en libre accès. Par ailleurs il est à noter que la spécialité BiafineAct (substance active trolamine) est en libre accès pour une utilisation dans les mêmes situations que Cicatryl.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier	PERCUTAFEINE, gel
Firme concernée	PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance
-------------	------------	--------------	-------------	---------	----------------------

					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
<Arguments : champ texte>		
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
<Arguments : champ texte>		
Caractère innovant du dossier		<input checked="" type="checkbox"/>
<Arguments : champ texte>		
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>
<Arguments : champ texte>		

Références documentaires
Clinical Overview
Annexes de l'AMM : RCP, Notice, Etiquetage
Avis du GTPMF le 22 mai 2014 pour Lipoféine

Modification d'AMM
Procédure nationale NL12533
Cette spécialité a été autorisée en France le 11/01/1982, elle peut actuellement être délivrée sans prescription médicale. Elle n'est pas inscrite sur la liste des spécialités remboursables et sa publicité Grand Public est autorisée. Elle est commercialisée depuis octobre 1982.
<u>Indication actuelle</u> :
RCP et notice : " <i>Traitement symptomatique des surcharges adipeuses sous-cutanées localisées.</i> "
<u>Posologie et mode d'administration</u> actuels :
Appliquer localement 10 à 20 g par jour et faire pénétrer par massage.

Libellé de la modification
<u>Statut revendiqué par le laboratoire pour sa demande</u> : CAS N°4
Le laboratoire Pierre Fabre demande le libre accès pour la spécialité Percutaféine en tube de 192 g commercialisé depuis 2002. Il est à noter qu'il existe une autre présentation en tube de 72 g commercialisé depuis 2001.
<u>Indication thérapeutique</u> proposée par le laboratoire :
RCP : " <i>Traitement symptomatique des surcharges adipeuses sous-cutanées localisées.</i> "
Notice : " <i>Traitement symptomatique des surcharges adipeuses sous-cutanées localisées (excès de graisse sous la peau).</i> "
<u>Posologie et mode d'administration</u> proposés par le laboratoire :
RCP :
Appliquer localement 10 à 20 g par jour (correspondant à une noisette) en 1 à 2 fois par jour pendant un mois. Si nécessaire effectuer 2 à 3 cures par an. Faire pénétrer par massage au niveau des zones concernées (cuisses, fesses, hanches, abdomen...).
Notice :
Voie cutanée. Utiliser ce médicament sur la peau propre et sèche. La dose recommandée est de 10 à 20 g à appliquer par jour (correspondant à une noisette) en 1 à 2 fois par jour pendant un mois. Si nécessaire effectuer 2 à 3 cures par an.
Faire pénétrer par massage au niveau des zones concernées (cuisses, fesses, hanches, abdomen...). Se laver soigneusement les mains après chaque utilisation.

Présentation de la problématique :
<u>Statut revendiqué par le laboratoire pour sa demande</u> :
CAS N°1 des demandes d'inscription sur la liste « Médicament de Médecation officinale » (mise en accès direct dans

les officines) des spécialités de PMF disposant d'une AMM :

- Le principe actif n'est pas référencé dans la liste des médicaments de médecine officinale ;
- l'indication ne figure pas en Annexe I de la liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF.

Cependant la spécialité Lipoféine des laboratoires Arkopharma a fait l'objet d'un passage en GTPMF le 22 mai 2014 et un avis favorable avec modifications des libellés a été émis (http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e4dd9ca8c88fb255c5a7581c6f4e7269.pdf).

Il avait été demandé une restriction d'utilisation uniquement chez l'adulte, une durée de traitement de 28 jours et non de 5 à 6 semaines, avec précision des zones d'application recommandées, avec mention de la quantité d'alcool présente dans la spécialité pouvant conduire à une interaction avec le disulfirame.

Le profil de sécurité dans le RCP signale aujourd'hui une possibilité de réaction locale, à type prurigineux urticarien, rétrocedant à l'arrêt du traitement et la Notice : des rougeurs de la peau peuvent apparaître, dans ce cas l'arrêt du traitement est conseillé.

Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation en 1982 sont au nombre de 132 dont 6 graves (cf. tableau 3). Un cas d'ingestion intentionnelle du tube entier a été rapporté soit 9,6 g de caféine. Il s'agit d'un risque mortel. Le laboratoire argue que ce risque est couvert par les mentions de la voie d'administration topique seulement et de la précaution d'emploi vis-à-vis des enfants "Tenir hors de la portée et de la vue des enfants."

Table 3: Numbers of adverse reactions to Percutafeine® from post marketing sources (period: 11th January 1982 to 27th September 2017)

System Organ Class	Adverse reactions		
	Non-serious	Serious	Total
Cardiac disorders	5	1	6
Ear and labyrinth disorders	4	0	4
Eye disorders	1	0	1
Gastrointestinal disorders	6	2	8
General disorders and administration site conditions	24	0	24
Immune system disorders	1	0	1
Infections and infestations	1	0	1
Injury, poisoning and procedural complications	12	0	12
Investigations	5	0	5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4	0	4
Nervous system disorders	6	0	6
Psychiatric disorders	10	1	10
Renal and urinary disorders	3	0	3
Reproductive system and breast disorders	1	0	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	0	2
Skin and subcutaneous tissue disorders	41	1	41
Vascular disorders	0	1	1
Total	126	6	132

Il est à noter que les rubriques 5.1 Propriétés pharmacodynamiques, 5.2 Propriétés pharmacocinétiques et 5.3 Données de sécurité préclinique ne sont pas renseignées à ce jour et que le laboratoire ne propose aucun libellé.

Question posée	La demande de libre accès pour la spécialité PERCUTAFEINE, gel en tube de 192 g est-elle acceptable ? Si oui, les annexes de l'AMM nécessitent-elles des modifications ?
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	5
Nombre d'avis favorables	1
Nombre d'avis défavorables	4 dans l'attente de l'avis de

		la DMTCos
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Avis défavorable à la demande de libre accès de Percutaféine en raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du manque de précision de la posologie (10 g à appliquer par zone ou au total) ; - de l'absence de données pharmacocinétiques qui ne permettent pas de quantifier le potentiel passage systémique de caféine au regard des recommandations de l'Anses sur les niveaux de caféine à ne pas dépasser par prise orale. <p>Par ailleurs le GTPMF demande à la DMTCos si un seuil maximal de caféine a été validé dans les produits cosmétiques à base de caféine revendiquant des effets sur les surcharges adipeuses.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance