HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

# COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

## Avis

## 19 Septembre 2018

## *érythromycine*

## ERYFLUID, LOTION

**B/1 flacon de 100 ml (CIP : 34009 326 710 0 7)**
**B/1 flacon de 30 ml (CIP : 34009 328 402 1 2)**

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

| | |
|---|---|
| Code ATC | **D10AF02 (anti-infectieux pour le traitement de l'acné)** |
| Motif de l'examen | **Renouvellement de l'inscription** |
| Liste concernée | **Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) |
| Indication concernée | **« Traitement de l'acné, plus particulièrement les formes à dominante inflammatoire papulo-pustuleuse.**<br>**Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »** |

# 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | | |
|---|---|---|
| AMM | Date initiale (procédure nationale) : 26 octobre 1983 | |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I | |
| Classification ATC | D<br>D10<br>D10A<br>D10AF<br>D10AF02 | Médicaments dermatologiques<br>Préparations anti-acnéiques<br>Préparations anti-acnéiques à usage topique<br>Anti-infectieux pour le traitement de l'acné<br>Érythromycine |

# 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité ERYFLUID, lotion, réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 4 septembre 2013, la Commission a considéré que le SMR de ERYFLUID, lotion, restait faible dans les indications de l'AMM.

# 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de l'acné, plus particulièrement les formes à dominante inflammatoire papulo-pustuleuse.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

## 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

◗ Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

◗ Depuis l'avis précédent de la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (annexe 1). Les principales modifications ont été les suivantes :

4.2 Posologie et mode d'administration
Ajout de la mention : « En cas d'irritation excessive, le traitement peut être adapté en diminuant le nombre d'applications quotidiennes (voir rubrique 4.8 du RCP)

Appliquer ERYFLUID® lotion à l'aide d'un coton sur une peau préalablement nettoyée et séchée. Se laver les mains après application.»

4.4 Mises en garde spéciales et précaution d'emploi
Mise en garde relative au risque de pustulose exanthématique généralisée (PEAG)

4.6 Grossesse et allaitement
Ajout de la mention : « Les effets possibles de l'érythromycine sur la fertilité masculine ou féminine n'ont pas été étudiés».

5.3 Données de sécurité préclinique
Ajout de l'absence de démonstration de la génotoxicité et de la toxicité sur la reproduction et le développement par l'érythromycine.

4.8 Effets indésirables
- Ajout des effets indésirables (EI) suivants de fréquence indéterminée :
    - Hypersensibilité au site d'application
    - Sécheresse
    - Pustulose exanthématique généralisée (PEAG)

◗ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité ERYFLUID, lotion est estimé à 278 693 prescriptions. Le diagnostic renseigné était l'acné dans 63% des cas.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'acné et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte[1]. Depuis l'avis précédent de la Commission, en date du 4 septembre 2013, la place d'ERYFLUID dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

# 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 4 septembre 2013 n'ont pas à être modifiées.**

## 05.1 Service Médical Rendu

- L'acné est une maladie sans caractère de gravité dont le retentissement psychologique est souvent important.

- ERYFLUID entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

- Le rapport efficacité/effets indésirables d'ERYFLUID est moyen.

- ERYFLUID est un traitement de deuxième intention de l'acné à prédominance inflammatoire dans sa forme localisée, en cas d'intolérance au peroxyde de benzoyle. Il n'est pas recommandé d'utiliser un antibiotique local en monothérapie en raison du risque de résistance bactérienne.

- Il existe des alternatives thérapeutiques à ERYFLUID.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité ERYFLUID, lotion reste faible dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

## 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de la spécialité ERYFLUID, lotion sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

- **Taux de remboursement proposé : 15 %**

- **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

[1] Recommandations de la Société Française de Dermatologie (10 juin 2015) : « Traitement de l'acné par voie locale et générale » disponibles sur http://www.sfdermato.com/media/pdf/recommandation/label-recommandations-acne-post-college-54ac60356d1b9584a71ccaac92cf3724.pdf (consulté le 03 septembre 2018)

# Annexe 1

| ANCIEN RCP DU 26.03.2012 | RECTIFICATIF D'AMM DU 4.01.2018 (RCP en vigueur) |
|---|---|
| **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**<br>Erythromycine base……..4,00 g<br>Pour 100 ml de lotion.<br>Excipient : propylène glycol.<br>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. | **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**<br>Erythromycine base……..4,00 g<br>Pour 100 ml de lotion.<br>Excipient à effet notoire : propylène glycol.<br>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. |
| **4.2 Posologie et mode d'administration**<br>• Une à deux applications quotidiennes, après nettoyage de la peau.<br>• Le traitement sera poursuivi jusqu'à amélioration clinique, en moyenne 1 à 3 mois. | **4.2 Posologie et mode d'administration**<br>–Usage externe uniquement<br>**Posologie**<br>• Une à deux applications quotidiennes, après nettoyage de la peau.<br>• Le traitement sera poursuivi jusqu'à amélioration clinique, en moyenne 1 à 3 mois.<br>• En cas d'irritation excessive, le traitement peut être adapté en diminuant le nombre d'applications quotidiennes (voir rubrique 4.8).<br>**Mode d'administration**<br>Appliquer ERYFLUID, lotion à l'aide d'un coton sur une peau préalablement nettoyée et séchée.<br>Se laver les mains après application |
| **4.3 Contre-indications**<br>Allergie à l'érythromycine ou à la famille des macrolides et apparentés. | **4.3 Contre-indications**<br>~~Allergie à l'érythromycine ou à la famille des macrolides et apparentés.~~<br>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à la famille des macrolides et apparentés. |
| **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**<br>Eviter le contact avec les muqueuses et les zones fragiles (excipient alcoolique) : creux sus-claviculaire, cou, pourtour des yeux...<br>Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées. | **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**<br>Ne pas avaler.<br>Ne pas laisser à la portée des enfants.<br>Eviter le contact avec les muqueuses et les zones fragiles (excipient alcoolique) : creux sus-claviculaire, cou, pourtour des yeux...<br>Comme pour les autres macrolides, des réactions allergiques sévères et rares, y compris la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été rapportées. Si une réaction allergique se produit, l'administration du médicament doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré. Les médecins doivent être informés de la possibilité de réapparition des symptômes allergiques lors de l'interruption du traitement symptomatique.<br>Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées. |
| **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**<br>Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives. | **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**<br>~~Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives~~<br>**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**<br>Une résistance croisée peut être induite lors de l'utilisation d'autres antibiotiques, en particulier les antibiotiques du groupe des macrolides, la clindamycine et la lincomycine. |

| | |
|---|---|
| **4.6 Grossesse et allaitement**<br>Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible.<br>Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement. | **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**<br>~~Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible. Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement~~.<br>**Grossesse**<br>Les données issues d'un grand nombre de patientes ayant été traitées au cours de leur grossesse par de l'érythromycine par voie systémique, indiquent à ce jour une absence d'effets secondaires sur la grossesse ou sur la santé du fœtus et du nouveau-né.<br>L'érythromycine peut être utilisée pendant la grossesse si nécessaire.<br>**Allaitement**<br>L'érythromycine est excrétée dans le lait maternel en très petites quantités car l'exposition systémique de la femme allaitant après administration cutanée à l'érythromycine est négligeable.<br>A ce jour, aucun effet sur l'enfant allaité n'a été rapporté.<br>L'érythromycine peut être utilisée pendant l'allaitement.<br>Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement.<br>**Fertilité**<br>Les effets possibles de l'érythromycine sur la fertilité masculine ou féminine n'ont pas été étudiés. |
| **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**<br>Sans objet | **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**<br>Eryfluid n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. |

<table>
<tr>
<td>4.8 Effets indésirables<br>. Réactions cutanées et allergiques : irritation, prurit, érythème<br>. Sensation de sécheresse de la peau en début de traitement.</td>
<td>4.8 Effets indésirables<br>. <s>Réactions cutanées et allergiques : irritation, prurit, érythème</s><br><s>. Sensation de sécheresse de la peau en début de traitement.</s><br>Une sensation de sécheresse de la peau peut survenir en début de traitement.<br>La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
<table>
<tr><td>Affections du système immunitaire<br>Fréquence indéterminée</td><td>Hypersensibilité au site d’application</td></tr>
<tr><td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané<br>Fréquence indéterminée</td><td>Irritation, prurit, érythème, sécheresse<br>Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)</td></tr>
</table>
En raison de la présence d’alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.<br><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u><br>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <u>www.ansm.sante.fr</u></td>
</tr>
<tr>
<td>4.9 Surdosage<br>L’absorption de l’érythromycine par la peau est très limitée.<br>Aucun cas de surdosage n’a été rapporté à ce jour.<br>ERYFLUID contient de l’alcool éthylique, en cas d’ingestion accidentelle un lavage gastrique et un traitement symptomatique doivent être envisagés.</td>
<td>4.9 Surdosage<br>L’absorption de l’érythromycine par la peau est très limitée (voir rubrique 5.2). Un surdosage n’est pas attendu. Aucun cas de surdosage n’a été rapporté à ce jour.<br>Cependant, une utilisation excessive pourra entraîner une exacerbation des effets indésirables tels que démangeaisons et irritations.<br><s>ERYFLUID contient de l’alcool éthylique, en cas d’ingestion accidentelle un lavage gastrique et un traitement symptomatique doivent être envisagés</s>.</td>
</tr>
<tr>
<td>5.2 Propriétés pharmacocinétiques<br>Sans objet</td>
<td>5.2 Propriétés pharmacocinétiques<br><u>Absorption</u><br>L’absorption de l’érythromycine est très faible après application cutanée.</td>
</tr>
</table>

| | |
|---|---|
| **5.3. Données de sécurité préclinique**<br>Non renseignée | **5.3 Données de sécurité préclinique**<br>Des effets indésirables dans des études non-cliniques à dose unique et répétée n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme après application topique, et ont peu de signification clinique.<br>L'érythromycine n'est pas génotoxique. L'érythromycine n'est pas carcinogène après administration orale (par l'alimentation) chez le rat et la souris pendant 2 ans.<br>Les études de toxicité sur la reproduction et le développement après administration orale d'érythromycine ont montré que ce produit était sans risque. L'érythromycine par voie topique n'a jamais été évaluée chez les femelles gestantes. Cependant, comme l'absorption systémique est minime et l'érythromycine par voie orale semble être sans risque pour la reproduction, l'utilisation de l'érythromycine topique peut être considérée comme étant sans risque pendant la grossesse.<br>De plus, les médicaments topiques contre l'acné contenant de l'érythromycine seule n'ont jamais été responsables de malformations fœtales chez l'homme.<br>Comme attendu pour une solution alcoolique, les données de tolérance locale chez l'animal ont montré que ERYFLUID est très irritant pour l'œil et légèrement irritant pour la peau après administration topique. Ces effets locaux sont dus aux excipients alcooliques (éthanol et propylène glycol), puisque les solvants seuls ont été classés comme très irritants. |
| **6.1 Liste des excipients**<br>Alcool éthylique à 95 pour cent v/v, polyoxyéthylène glycol 400, propylène glycol. | **6.1 Liste des excipients**<br>~~Alcool éthylique à 95 pour cent v/v, polyoxyéthylène glycol 400, propylène glycol.~~<br>Ethanol 96 pour cent, Macrogol 400, propylène glycol. |