

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****1^{er} juillet 2015****ACNETRAIT 5 mg, capsule molle**

boîte de 30 capsules (CIP : 34009 390 522-7 4)

ACNETRAIT 10 mg, capsule molle

boîte de 30 capsules (CIP : 34009 361 147-7 7)

ACNETRAIT 20 mg, capsule molle

boîte de 30 capsules (CIP : 34009 361 148-3 8)

ACNETRAIT 40 mg, capsule molle

boîte de 30 capsules (CIP : 34009 397 631-6 3)

Laboratoire ARROW GENERIQUES

DCI	Isotrétinoïne
Code ATC (2013)	D10BA01 (Préparations antiacnéiques à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Date initiale (nationale) :</p> <p>ACNETRAIT 5 mg, capsule molle: 20/11/2008 ACNETRAIT 10 mg, capsule molle: 28/12/2001 ACNETRAIT 20 mg, capsule molle: 28/12/2001 ACNETRAIT 40 mg, capsule molle: 25/11/2009</p> <p>Rectificatifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 29 juillet 2009 : modifications des conditions de prescriptions et délivrance, évolution du programme prévention grossesse. - 25 juillet 2011 : « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » : ajout d'effet cutanés sévères, tels que érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique. - 14 février 2014 : changement de titulaire/exploitant de Teva Santé à Arrow Génériques, changement du nom du médicament d'ISOTRETINOINE TEVA en ACNETRAIT, présentation d'un nouveau résumé du système de pharmacovigilance. - 20 avril 2015 : modifications des conditions de prescription.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>Pour les femmes en âge de procréer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un carnet-patient complété - La prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet-patient - La délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription. - La délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent dans le carnet-patient: <ul style="list-style-type: none"> • lors de la première prescription: <ul style="list-style-type: none"> Signature de l'accord de soins et de contraception Mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois Evaluation du niveau de compréhension de la patiente Date du test de grossesse (hCG plasmatiques) • lors des prescriptions suivantes: <ul style="list-style-type: none"> Poursuite d'une contraception efficace Evaluation du niveau de compréhension de la patiente Date du test de grossesse (hCG plasmatiques) - La date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet-patient. <p>Plan de gestion des risques avec programme de prévention de la grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - formulaire d'accord des soins et de contraception pour les patientes, - notice, - brochure d'information sur la contraception, - guide du médecin pour la prescription de l'isotrétinoïne, - liste des points à vérifier pour la prescription, - guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne carnet –patiente
Classement ATC	<p>2013</p> <p>D Dermatologie</p> <p>D10 Préparations anti-acnéiques</p> <p>D10B Préparations antiacnéiques à usage systémique</p> <p>D10BA Rétinoïdes pour le traitement de l'acné</p> <p>D10BA01 Isotrétinoïne</p>

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du :

- 4 février 2009 (JO du 10 février 2009) pour le dosage 5 mg
- 4 juillet 2008 (JO du 9 juillet 2008) pour les dosages 10 mg et 20 mg
- 25 mai 2010 (JO du 2 juin 2010) pour le dosage à 40 mg.

ACNETRAIT 5 mg, 10 mg et 20 mg est examiné par la Commission de la Transparence car le princeps, ROACCUTANE, n'est plus commercialisé depuis 2008.

Les spécialités ACNETRAIT étaient anciennement exploitées par Teva Santé sous la dénomination ISOTRETINOINE TEVA. Le 06 mars 2013, la Commission avait rendu un avis favorable à la radiation des spécialités ISOTRETINOINE TEVA pour non commercialisation.

Ces spécialités ont ensuite été transférées à ARROW GENERIQUES qui a souhaité en reprendre la commercialisation. L'arrêté de radiation a été annulé au journal officiel du 29 juillet 2014.

Le niveau de SMR des spécialités ACNETRAIT est actuellement important (Avis de la Commission du 7 avril 2010).

Le renouvellement de l'inscription des spécialités ACNETRAIT a été examiné par la Commission de Transparence le 4 mars 2015 et le 1er avril 2015. A ces dates, les données disponibles les plus à jour de la surveillance par l'ANSM n'avaient pas été transmises à la HAS. La Commission a de nouveau examiné le renouvellement d'inscription des spécialités ACNETRAIT, à la lumière des nouvelles données transmises par l'ANSM^{1,2,3,4}.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique. »

03.2 Posologie

« La prescription initiale d'ACNETRAIT est réservée aux spécialistes en dermatologie. La prescription peut être renouvelée par tout médecin.

L'isotrétinoïne doit être uniquement prescrite par ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'utilisation des rétinoïdes systémiques dans le traitement de l'acné sévère ainsi qu'une parfaite connaissance des risques de l'isotrétinoïne et de la surveillance qu'elle impose.

Les capsules doivent être avalées au cours des repas, en une ou deux prises par jour.

Adolescents, adultes et personnes âgées

Le traitement par isotrétinoïne doit être débuté à la posologie de 0,5 mg/kg/jour. La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne et certains des effets indésirables sont dose-dépendants et varient

¹ ANSM. Etude sur le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse du programme de prévention des grossesses de l'isotrétinoïne en France. Mars 2015.

² Rouzès A. Jonville-Béra AP. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi. *Thérapie* 2014 janvier-février ; 69(1) :53-63.

³ ANSM. Etude des prescriptions d'isotrétinoïne orale en France. Période 2007-2013. 13 janvier 2015.

⁴ MHRA. Review of isotretinoin and psychiatric adverse reactions. Public assessment report. November 2014.

d'un patient à l'autre. Cela nécessite un ajustement individuel de la dose au cours du traitement. Pour la plupart des patients, la dose se situe entre 0,5 et 1 mg/kg/jour.

Les taux de rémission prolongée et de rechute après une cure d'isotrétinoïne dépendent plus de la dose cumulée totale que de la durée de traitement ou de la posologie quotidienne. Il a été démontré que la poursuite du traitement au-delà d'une dose cumulée de l'ordre de 120 à 150 mg/kg n'entraînait aucun bénéfice supplémentaire notable. La durée de traitement dépend de la dose quotidienne individuelle. Une cure de traitement d'une durée de 16 à 24 semaines suffit habituellement à atteindre la rémission.

Chez la majorité des patients, une guérison complète de l'acné est obtenue après une seule cure. En cas de rechute confirmée, une nouvelle cure d'isotrétinoïne peut être envisagée avec la même posologie quotidienne et la même dose thérapeutique cumulée. Comme l'amélioration de l'acné peut se poursuivre jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement, une nouvelle cure avant la fin de ce délai ne doit pas être envisagée.

Patients en insuffisance rénale sévère

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, le traitement doit être initié à une dose plus faible (ex : 10 mg/jour). La posologie sera ensuite augmentée progressivement, jusqu'à 1 mg/kg/jour, ou jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient.

Enfants

L'isotrétinoïne n'est pas indiquée dans le traitement de l'acné prépubertaire et n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans.

Patients intolérants

Chez les patients présentant une intolérance sévère à la dose recommandée, le traitement peut être poursuivi à une dose inférieure, exposant ainsi le patient à une plus longue durée de traitement et à un risque accru de rechute. Afin d'assurer la meilleure efficacité possible chez ces patients, le traitement doit normalement être poursuivi à la dose maximale tolérée. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} septembre 2011 au 31 août 2012).

► Le laboratoire a fourni les données d'un rapport de pharmacovigilance sur les cas de grossesses exposées à l'isotrétinoïne entre 2003-2006⁵ déjà examinées par la commission de Transparence⁶.

► L'Afssaps a mis en place en 2009 une surveillance renforcée des médicaments à base d'isotrétinoïne par voie orale, axée sur le risque tératogène et les risques potentiels de troubles psychiatriques^{7,8}. Dans ce contexte, depuis janvier 2012, un point d'information et un « feuillet

⁵Afssaps. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du 30 septembre 2008. www.ansm.fr/Publications

⁶HAS. Avis de la Commission de Transparence. CONTRACNE. 6 mars 2013.

⁷ANSM. Isotrétinoïne et effets psychiatriques. 22/11/2007 : « De 1985 au 1^{er} novembre 2007, une quinzaine de cas de suicide et une vingtaine de cas de tentative de suicide ont été déclarés à la pharmacovigilance en France chez des patients traités par Roaccutane ou par l'un de ses génériques. Les cas de suicide concernent majoritairement des patients avec des antécédents psychiatriques tels qu'une dépression. Les études publiées n'ont pas permis à ce jour de démontrer une association entre la dépression et la prise d'isotrétinoïne. De même, l'analyse réalisée en 2005 au niveau européen sur l'ensemble des données disponibles (données animales, données issues des essais cliniques et données recueillies depuis la commercialisation) n'a pas établi d'association entre traitement par isotrétinoïne et dépression...L'Afssaps rappelle que les modifications successivement apportées aux conditions d'utilisation de l'isotrétinoïne ont

d'information patient » intitulé « ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne » axé sur la prévention des grossesses et des effets psychiatriques sont mis en ligne par l'ANSM.

► Une étude de l'ANSM avait pour objectif principal de décrire le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse (TG) chez les patientes âgées de 11 à 50 ans ayant débuté un traitement par isotrétinoïne orale en France entre 2007 et 2013¹. Une cohorte de 1 367 patientes a été constituée à partir de la base de données de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires⁹, qui ont suivi au total 1 536 cures correspondant à 8 671 prescriptions délivrées. Près de 90% n'ont reçu qu'une cure de traitement, 9% deux cures. L'âge moyen était de 25,4±9,0 ans. Près de 90% des prescriptions pour lesquelles la spécialité médicale du prescripteur était connue (soit 94% des prescriptions) émanaient d'un dermatologue et seulement 10% d'un médecin généraliste. Si les recommandations sont globalement respectées lors de l'instauration du traitement (63¹⁰ à 82%¹¹ des patientes ont un TG identifié), elles le sont beaucoup moins au moment des renouvellements de prescription (32¹⁰ à 59%¹¹ des patientes ont un TG identifié pour chaque prescription) et encore moins après la fin du traitement (avec 12% des patientes qui ont eu un TG entre 4 et 6 semaines après l'arrêt du traitement). Si on considère les 3 étapes (instauration, renouvellements, après l'arrêt du traitement) seulement 4% des patientes ont eu tous les TG. Une prescription par un dermatologue était significativement associée à une meilleure observance qu'une prescription par un médecin généraliste (Odds Ratio : 2,83 [1,83-4,37] à l'instauration et 2,64 [1,70-4,08] pour les renouvellements (cf tableau 1).

Tableau 1 : déterminants d'une mauvaise observance des tests de grossesse (TG) sur la base des critères du programme de prévention des grossesses (PPG)

Prescripteur	Pas de TG (n=502)	TG (n=865)	p	Analyse multivariée OR [IC95%]
A l'instauration du traitement				
Dermatologue	32,3	67,7	<0,0001	1,0
Médecin généraliste	62,9	37,1		2,83 [1,83-4,37]
Lors du renouvellement				
Dermatologue	27,3	72,7	<0,0001	1,0
Médecin généraliste	59,3	40,7		2,64 [1,70-4,08]

Le respect des recommandations relatives aux TG s'est globalement amélioré depuis 2007 (55,0% de TG en 2007 à 65,3% de TG en 2013 à l'instauration de la cure 1).

► Une publication² fait le point sur l'évolution de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne en France, au travers des bilans successifs de pharmacovigilance et de la mise en place des mesures de minimisation du risque de grossesse. Depuis 1995, le centre régional de pharmacovigilance de Tours, chargé du suivi de pharmacovigilance des grossesses exposées à l'isotrétinoïne, a effectué 5 études couvrant l'ensemble de la période de commercialisation de l'isotrétinoïne¹². Malgré la mise en place de plusieurs mesures de réduction du risque, ces 5 études ont toutes montré qu'il persistait un nombre élevé de grossesses exposées à l'isotrétinoïne (cf tableau 2 et tableau 3).

conduit à l'envoi d'une lettre aux prescripteurs recommandant une vigilance particulière vis à vis des patients présentant des antécédents psychiatriques, et préconisant l'arrêt précoce de l'isotrétinoïne en cas de signes évocateurs de dépression. »

⁸ Afssaps. Point d'information sur isotrétinoïne et la survenue éventuelle de troubles Psychiatriques. Mai 2009.

⁹ Echantillon permanent représentatif des bénéficiaires protégés par l'Assurance Maladie. Cette base compte actuellement plus de 600 000 bénéficiaires et contient des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et les consommations de soins.

¹⁰ Sur la base des recommandations du PPG : dans les 3 jours précédant la prescription, avec une délivrance du médicament dans les 7 jours suivant la prescription.

¹¹ Sur la base de critères moins restrictifs : de 10 jours avant la délivrance à 3 jours après la délivrance du médicament.

¹² En France, l'isotrétinoïne per os a été initialement commercialisée en 1984 sous le nom de ROACCUTANE.

Tableau 2 : évolution de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne (n=749)

	Etude 1	Etude 2	Etude 3	Etude 4	Etude 5	
Période couverte	1987 à juin 1995	mars 1997 à décembre 1998	janvier 1999 à décembre 2002	janvier 2003 à décembre 2006	janvier 2007 à décembre 2011	
Durée de l'étude	102 mois	22 mois	48 mois	48 mois	Avant RPPG** : 29 mois	Après RPPG** : 31 mois
Nombre de grossesses exposées	318	37	103	147	83	47
Ventes isotrétinoïne (kg)	-	1 176	3 000	2 755	2 866	1 259
Incidence totale estimée (pour 1 000 femmes exposées)						
minimum [IC 95 %]*	0,20 [0,18 - 0,21]	0,31 [0,21 - 0,42]	0,32 [0,26 - 0,38]	0,41 [0,34 - 0,49]	0,44 [0,35 - 0,54]	0,32 [0,23 - 0,42]
maximum [IC 95 %]*	0,80 [0,70 - 0,90]	0,93 [0,63 - 1,25]	0,96 [0,77 - 1,15]	1,24 [1,04 - 1,46]	1,31 [1,05 - 1,63]	0,95 [0,70 - 1,25]
Grossesses débutées moins d'un mois après arrêt de l'isotrétinoïne	n = 104 (33 %) 0,06 [0,04 - 0,08] 0,30 [0,23 - 0,33]	n = 8 (22 %) 0,07 [0,03 - 0,13] 0,20 [0,09 - 0,40]	n = 38 (37 %) 0,12 [0,08 - 0,16] 0,35 [0,24 - 0,48]	n = 34 (23 %) 0,09 [0,06 - 0,13] 0,28 [0,19 - 0,40]	n = 21 (31 %) 0,11 [0,07 - 0,17] 0,33 [0,20 - 0,50]	n = 11 (26 %) 0,07 [0,04 - 0,13] 0,21 [0,11 - 0,38]
Grossesses débutées pendant le traitement par isotrétinoïne	n = 163 (51 %) 0,10 [0,03 - 0,11] 0,40 [0,33 - 0,49]	n = 10 (27 %) 0,15 [0,08 - 0,23] 0,45 [0,24 - 0,69]	n = 44 (43 %) 0,13 [0,10 - 0,18] 0,41 [0,29 - 0,54]	n = 89 (61 %) 0,25 [0,20 - 0,30] 0,75 [0,60 - 0,92]	n = 37 (55 %) 0,19 [0,14 - 0,27] 0,58 [0,41 - 0,80]	n = 24 (57 %) 0,15 [0,10 - 0,23] 0,46 [0,30 - 0,69]
Grossesses en cours avant le traitement par isotrétinoïne	n = 51 (16 %) 0,03 [0,02 - 0,04] 0,10 [0,03 - 0,17]	n = 11 (30%) 0,09 [0,05 - 0,16] 0,28 [0,14 - 0,50]	n = 19 (18%) 0,06 [0,03 - 0,09] 0,18 [0,10 - 0,27]	n = 24 (16 %) 0,06 [0,04 - 0,10] 0,20 [0,12 - 0,30]	n = 9 (13 %) 0,05 [0,02 - 0,09] 0,14 [0,06 - 0,27]	n = 7 (17 %) 0,05 [0,02 - 0,14] 0,14 [0,05 - 0,28]

* posologie minimale [0,5 mg/kg/j pendant 4 mois] et posologie maximale [1 mg/kg/j pendant 6 mois]

** RPPG : renforcement du programme de prévention des grossesses

D'après Rouzès A. Jonville-Béra AP. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi. *Thérapie* 2014 janvier-février ; 69(1) :53-63.

Tableau 3 : évolution des grossesses exposées à l'isotrétinoïne pour chaque étude

	Étude 1	Étude 2	Étude 3	Étude 4	Étude 5	Total
Période	1987/ 1995	1997/ 1998	1999/ 2002	2003/ 2006	2007/ 2011	
Grossesses exposées pendant la période à risque	318	37	103	147	136	741
Grossesses avec issue connue	245 (77 %)	28 (76 %)	69 (67 %)	103 (70 %)	108 (79 %)	553 (75 %)
Fausse couches spontanées	6	2	2	7	9	26
Interruptions de grossesses	199 (81 %)	24 (86 %)	60 (87 %)	73 (71 %)	74 (69 %)	430 (78 %)
Mort <i>in utero</i>	0	0	0	0	1	1
IMG pour malformation	?	5 (18 %)	3 (4 %)	2 (2 %)	1 (1 %)	11 (2 %)
Naissances						
- sans malformations	33 (13 %)	2 (7 %)	6 (9 %)	20 (19 %)	24 (22 %)	85 (15 %)
- avec malformations	7	0	1	3	0	11
Fœtus avec malformations*	7/40	5/12	4/16	5/44	1/28	22/133
incidence	17 %	41 %	25 %	11 %	3,6 %	16 %
[IC à 95 %]**	[7-33]	[15-72]	[7-52]	[4-25]	[0,1-18]	[10-23]

* rapporté au nombre de naissance et au nombre d'IMG avec examen anatomopathologique

** incidence estimée sur les appels prospectifs et rétrospectifs (car données insuffisantes pour ne retenir que les appels prospectifs)

D'après Rouzès A. Jonville-Béra AP. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi. *Thérapie* 2014 janvier-février ; 69(1) :53-63.

Le dernier renforcement du programme de prévention des grossesses mis en place en France en mars 2010 semble s'être traduit par un infléchissement de l'incidence des grossesses exposées qui nécessite d'être confirmé en raison de la trop courte période d'étude (étude 5). Toutefois, cette diminution n'a porté que sur les grossesses débutées moins d'un mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne et sur les grossesses débutées pendant le traitement, témoignant peut être d'une meilleure information et/ou compréhension des patientes sur la nécessité d'une contraception et de sa poursuite 1 mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne. En revanche, l'incidence des grossesses débutées avant le traitement est restée stable et la part des femmes sans contraception, d'environ 30%, n'a pas diminué par rapport à l'étude précédente. Dans les 2 dernières études (étude 4 et étude 5), la proportion de grossesses menées à terme malgré une exposition à l'isotrétinoïne pendant la période à risque (respectivement 22% et 23%) est élevée pour un médicament classé comme tératogène puissant. L'incidence des malformations estimées dans l'étude est de 3,6% (bien inférieure à l'incidence communément admise d'environ 30%) mais ces études ne peuvent pas être utilisées pour estimer une incidence.

Les enquêtes de pharmacovigilance entre 1987 et 2011 retrouvent 741 grossesses exposées pendant la période à risque, dont 430 (78%) interrompues et 11 (2%) ayant conduit à des naissances avec des malformations. En colligeant l'ensemble des malformations observées au cours des 5 études, l'incidence globale des malformations, sur 553 grossesses exposées d'évolution connue, est de 14%, plus proche des estimations initiales faites par Lammer¹³ et Dai¹⁴. Selon les auteurs, les insuffisances portent autant sur la prescription (absence de contraception ou de prescription du test de grossesse), sur l'information incomplète ou non comprise de la patiente et sur la délivrance de l'isotrétinoïne qui ne devrait pas avoir lieu lorsque les conditions de prescription ne sont pas toutes respectées. Le carnet patiente, qui aurait dû permettre de corriger ces insuffisances, n'est pas distribué systématiquement à tout médecin, alors que tout médecin pouvait prescrire de l'isotrétinoïne¹⁵.

► Une revue récente de l'agence anglaise (MHRA) sur l'isotrétinoïne et les événements indésirables psychiatriques conclut que les données disponibles ne permettent pas d'établir une relation de cause à effet mais ne permettent pas non plus de d'écarter l'existence d'un lien entre la prise d'isotrétinoïne et les troubles psychiatriques⁴. L'agence anglaise n'a pas estimé pertinent la mise en place d'un formulaire de consentement pour tous les patients, tel que celui instauré aux Etats-Unis.

► L'isotrétinoïne a fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque (décembre 2013-octobre 2014)¹⁶. En raison du risque tératogène et de la survenue d'effets indésirables notamment psychiatriques, la révision de l'isotrétinoïne a été placée en priorité dans le programme de l'ANSM. Au vu des données le rapport des spécialités à base d'isotrétinoïne reste positif dans l'indication actuellement approuvée.

Toutefois, au vu des données de sécurité qui persistent (risque de survenue de troubles psychiatriques et de grossesses (risque tératogène)), l'ANSM a proposé des mesures de minimisation du risque pour toutes les spécialités à base d'isotrétinoïne, telles que :

- La restriction des conditions de prescription et de délivrance (CPD) avec une prescription initiale réservée aux dermatologues¹⁷ et un renouvellement non restreint,

¹³ Lammer EJ, Hayes AM, Schunior A et al. Risk for major malformation among human fetuses exposed to isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Teratology* 1987; 35:68A [abstract].

¹⁴ Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 599-606.

¹⁵ Les conditions de prescription de l'isotrétinoïne sont plus restrictives depuis avril 2015 (cf paragraphe 01).

¹⁶ ANSM. Retour sur la séance du 25 novembre 2014 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices/risques des produits de santé. 10 décembre 2014.

¹⁷ « Le 3 octobre 2012, la Commission a recommandé que la prescription soit réservée aux dermatologues, comme pour les 2 autres spécialités à base d'isotrétinoïne sur le marché. Cependant la Direction Générale de la Santé (DGS) dans un courrier du 17 octobre 2012 a informé le président de la Commission de la Transparence que cette recommandation ne serait pas suivie. En effet, la DGS a sollicité l'ANSM, qui a écarté cette mesure, en l'absence d'éléments nouveaux depuis les avis de 2004 des commissions d'AMM et de pharmacovigilance, permettant de penser que cette restriction offrirait un meilleur encadrement du risque

- Un plan de gestion de risque (PGR) commun à toutes les spécialités à base d'isotrétinoïne. Le programme de prévention de la grossesse (PPG) sera intégré dans le PGR,
- Le renforcement de l'information individuelle aux prescripteurs et pharmaciens par les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base d'isotrétinoïne,
- Une campagne de communication avec pour messages clés le traitement de 2^{ème} ligne, le risque tératogène, le PPG, suivi du profil de risque (en particulier auprès des pharmaciens d'officine),
- Un courrier de liaison dermatologue et professionnels de santé (gynécologue, médecin généraliste) sur les risques et le suivi biologique,
- L'ajout d'un feuillet dans le carnet-patient pour le suivi à l'arrêt du traitement (tests de grossesse),
- L'ajout dans le guide prescripteur de l'échelle ADRS (Adolescent Depression Rating Scale) comme outil d'aide au dialogue entre le prescripteur et le patient,
- La modification de la taille de police de la DCI (même taille entre la DCI et le nom de spécialité) sur le conditionnement et les documents de minimisation du risque,
- Une étude d'impact des nouvelles mesures de minimisation du risque.

04.3 Données d'utilisation

► Ces spécialités n'étant commercialisées que depuis novembre 2014, il n'y a pas de donnée de prescription dans les panels.

► L'ANSM a publié les résultats d'une étude longitudinale, rétrospective, menée sur l'EGB⁹, des prescriptions d'isotrétinoïne orale en France sur la période 2007-2013 dont l'objectif était d'évaluer l'adéquation des prescriptions d'isotrétinoïne orale à l'indication de l'AMM et aux recommandations de l'ANSM en vigueur³. Les analyses ont porté sur 3 718 patients débutant un traitement par isotrétinoïne orale entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013. Selon cette étude, depuis 2012, le nombre annuel de patients débutant un traitement par isotrétinoïne orale en France serait estimé à environ 60 000. L'isotrétinoïne orale était plus fréquemment prescrite chez l'homme (57,1%), chez lequel le traitement est débuté à des âges moins élevés (âge médian 18 ans versus 25 ans chez les femmes). Les recommandations du RCP, en termes de durée et de dose cumulée, semblaient respectées, avec des différences entre les dermatologues (représentant 86,0% des prescripteurs) et les généralistes (13,5% des prescripteurs). Les cures débutées par les dermatologues étaient plus longues (166 jours versus 119 jours en moyenne), avec des doses cumulées supérieures (4 875 mg versus 2 998 mg en moyenne), pouvant refléter un recours majoritaire au spécialiste en cas d'acné plus sévère. Le respect de la seconde ligne (après échec des antibiotiques systémiques¹⁸), en augmentation depuis 2007, est plus fréquent chez les dermatologues. En 2012, 73,9% des patients ayant eu au moins 2 délivrances d'isotrétinoïne orale ont reçu une antibiothérapie dans l'année précédant le début du traitement. Pour 64% d'entre eux, l'antibiothérapie était considérée comme bien menée. En prenant le critère composite de bon usage retenu (conjuguant l'existence d'une antibiothérapie et sa durée), les recommandations de l'ANSM seraient respectées dans moins de 1 cas sur 2 (47,1% en 2012 et 46,3% en 2013, contre 40,2% en 2007). La pertinence clinique d'accorder un poids identique aux deux composantes du critère composite peut toutefois être discutée.

tératogène et du risque de survenue de troubles psychiatriques. L'ANSM envisage de réévaluer cette décision lorsque les résultats des études en cours (enquête de pharmacovigilance et étude d'acceptabilité de l'échelle ADRS pour le repérage des symptômes dépressifs) seront disponibles. De plus la DGS craint une rupture d'égalité d'accès aux soins et de prise en charge pour les patients ayant besoin de ce traitement en particulier dans les zones rurales, du fait de la diminution du nombre des dermatologues dans certaines régions. ». HAS. Avis de la Commission de Transparence. CONTRACNE. 6 mars 2013.

¹⁸ Doxycycline, lymécycline, minocycline et/ou érythromycine pendant 3 mois, dans les 100 jours précédant le début du traitement par isotrétinoïne.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prise en charge de l'acné ont également été prises en compte^{19,20}. Les spécialités à base d'isotrétinoïne ont une place dans le traitement des acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique. Il s'agit donc d'un traitement de seconde intention après échec d'un traitement classique (antibiotiques systémiques, traitement topique) bien mené (pendant 3 mois et avec une bonne observance).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que :

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les formes sévères de l'acné peuvent avoir un retentissement important tant psychologique que sur la qualité de vie, elles entraînent fréquemment des cicatrices définitives.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ L'efficacité des spécialités ACNETRAIT est importante. Les effets indésirables sont nombreux et fréquents, les plus sévères sont l'effet tératogène et le risque suicidaire.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités ACNETRAIT dans l'acné sévère est modéré.
- ▀ Les spécialités ACNETRAIT sont un traitement de seconde intention.
- ▀ Il existe des alternatives contenant de l'isotrétinoïne.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ACNETRAIT reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

▀ Conditionnements

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

▀ Autres demandes

Constatant que, malgré le programme de prévention des grossesses d'ores et déjà en place, des grossesses sont menées à terme chez des femmes traitées par isotrétinoïne dont la tératogénicité est connue, et compte tenu du peu d'informations dont elle dispose sur l'issue de ces grossesses, la Commission alerte sur le non-respect des mesures visant à éviter ces grossesses. Elle prend acte des nouvelles mesures envisagées par l'ANSM pour réduire le nombre de grossesses sous

¹⁹ Traitement de l'acné par voie locale et générale. Afssaps. Recommandations de bonne pratique. Mai 2008 www.ansm.fr, Publications/Recommandations/Médicaments

²⁰ Une actualisation par la Société Française de Dermatologie des recommandations est en cours (diffusion prévue au 3^{ème} trimestre 2015).

isotrétinoïne et souhaite réévaluer l'ensemble des spécialités à base d'isotrétinoïne dans le délai d'un an, avec notamment les données sur les grossesses observées et leur issue.