



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 21 SEPTEMBRE 2022

#### *isotrétinoïne*

**ISOTRETINOINE ACNETRAIT 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg, capsule molle**  
**CONTRACNE 40 mg, CONTRACNE GE 5 mg, 10 mg et 20 mg, capsule molle**  
**CURACNE 40 mg, CURACNE GE 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle**  
**PROCUTA 40 mg, PROCUTA GE 5 mg, 10 mg et 20 mg, capsule molle**

#### Réévaluation

#### ► L'essentiel

Réévaluation de l'ensemble des spécialités à base d'isotrétinoïne administrées par voie orale dans l'indication du traitement de l'acné sévère :

Maintien d'un avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'arsenal médicamenteux comprend des traitements topiques et des traitements systémiques, associés à des soins d'hygiène adaptés. Le choix du traitement va dépendre du stade de gravité de l'acné.

Selon la SFD, en 1<sup>re</sup> intention, un traitement d'attaque est prescrit pour une durée de 3 mois, dont l'objectif est d'obtenir une réduction importante ou une disparition des lésions et de prévenir la survenue de lésions cicatricielles. Après 3 mois, l'efficacité du traitement est réévaluée, en cas d'échec, un traitement de 2<sup>e</sup> intention est instauré. Les traitements locaux, qu'il s'agisse de crèmes ou de gels, à base de peroxyde de benzoyle et de rétinoïdes sont à privilégier, seuls ou en association, en 1<sup>ère</sup> intention pour une acné très légère (grade 1 selon l'échelle GEA) à moyenne (grade 3). En cas d'échec après 3 mois, les traitements de 2<sup>ème</sup> intention recommandés sont :

- Acné de grade 1 : l'association du peroxyde de benzoyle aux rétinoïdes locaux ;

- Acné de grade 2 : l'intensification du traitement local ou l'association du traitement de 1<sup>ère</sup> intention à une antibiothérapie orale (cycline) ou l'association de rétinoïdes locaux ou de l'acide azélaïque à une antibiothérapie locale ;
- Acné de grade 3 : l'isotrétinoïne orale ;
- Acné de grade 4 : l'isotrétinoïne orale (le traitement peut être débuté avant 3 mois en cas de risque cicatriciel important ou en cas de récurrence).

Dans les acnés de grade 5, très inflammatoires avec des nodules recouvrant le visage, l'isotrétinoïne orale est prescrite en 1<sup>ère</sup> intention.

Après rémission, le traitement local d'entretien (adapalène ou adapalène + peroxyde de benzoyle voire la trétinoïne à la place de l'adapalène) doit être prolongé aussi longtemps que nécessaire afin d'éviter les rechutes

Un traitement estroprogestatif à visée contraceptive peut être mis en place chez les femmes ayant de l'acné, quelle que soit sa gravité.

#### **Place des spécialités évaluées dans la stratégie thérapeutique**

Les spécialités à base d'isotrétinoïne par voie orale (ACNETRAIT, CONTRACNE, CURACNE et PROCUTA) conservent leur place dans le traitement des acnés sévères (telles que l'acné nodulaire, l'acné conglobata ou l'acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique (pendant 3 mois, avec une bonne observance) comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

**En raison des effets indésirables observés sous isotrétinoïne, et en particulier en raison du risque tératogène, il est fondamental que les recommandations associées à sa prescription soient respectées [cf RCP, Programme de prévention des grossesses (PPG) et Plan de gestion des risques (PGR)].**

**L'usage de ce médicament est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes (cf RCP).**

► **ACNETRAIT (isotrétinoïne), CONTRACNE (isotrétinoïne), CURACNE (isotrétinoïne), et PROCUTA (isotrétinoïne),**

<b>Motif de l'examen</b>	Réévaluation à la suite de la saisine du Ministère
<b>Indication concernée</b>	« 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. »
<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	Sans objet.
<b>ISP</b>	Pas d'ISP. Un impact négatif sur la santé publique ne peut être exclu.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Les spécialités à base d'isotrétinoïne par voie orale (ACNETRAIT, CONTRACNE, CURACNE et PROCUTA) ont une place dans le traitement des acnés sévères (telles que l'acné nodulaire, l'acné conglobata ou l'acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soit en 2<sup>e</sup> intention dans les formes sévères résistantes à des cures appropriées de traitement classique (pendant 3 mois, avec une bonne observance) comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique ;</li> <li>- soit en 1<sup>re</sup> intention dans les formes très sévères, à risque cicatriciel élevé.</li> </ul> <p>En raison des effets indésirables observés sous isotrétinoïne, et en particulier en raison du risque tératogène, il est fondamental que les recommandations associées à sa prescription soient respectées (cf. RCP, PPG et PGR). L'usage de ce médicament est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes (cf. RCP).</p>
<b>Population cible</b>	La population cible est celle correspondant aux indications de l'AMM de ces spécialités et n'est pas susceptible d'être modifiée.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la réévaluation de l'ensemble des spécialités à base d'isotrétinoïne par voie orale, à la demande de la Direction générale de la santé (saisine du 13 juillet 2021), motivée par les nouvelles recommandations de l'ANSM relatives à l'utilisation de l'isotrétinoïne dans l'indication : « **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** ».

Ces nouvelles recommandations sont basées en particulier sur les résultats de l'étude menée par EPI-PHARE<sup>1</sup>, réalisée à partir des données de l'assurance maladie (SNDS<sup>2</sup>).

Par ailleurs, dans son avis de renouvellement de l'inscription des spécialités ACNETRAIT (isotrétinoïne) du 1<sup>er</sup> juillet 2015, constatant que, malgré le programme de prévention des grossesses d'ores et déjà en place, des grossesses avaient été menées à terme chez des femmes traitées par isotrétinoïne dont la tératogénicité est connue, et compte tenu du peu d'informations dont elle disposait sur l'issue de ces grossesses, **la Commission avait alerté sur le non-respect des mesures visant à éviter ces grossesses et souhaité 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.**

Lors du dernier examen des médicaments à base d'isotrétinoïne indiqués dans le traitement de l'acné sévère, la Commission de la Transparence avait considéré que le service médical rendu (SMR) restait important (cf. Chapitre 06 Rappel des précédentes évaluations).

## 02 INDICATIONS

---

« 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 POSOLOGIE

---

Cf. RCP

## 04 BESOIN MÉDICAL

---

L'acné est une maladie chronique de la peau, le plus souvent bénigne, liée à l'hyperactivité des glandes sébacées sous l'influence de l'imprégnation hormonale lors de la puberté, provoquant l'obstruction des pores de la peau et l'apparition de différentes lésions. L'acné touche une très grande partie de la population (80 % des adolescents<sup>3</sup>).

Elle est de sévérité variable et peut avoir un retentissement très important sur la qualité de vie des adolescents : détérioration de l'image de soi, renfermement et évitement de la vie sociale, échec scolaire, dépressions, idée suicidaire voire passage à l'acte.

---

<sup>1</sup> EPI-PHARE : groupement d'intérêt scientifique constitué par l'ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments) et la CNAM (Caisse nationale d'assurance maladie) ayant pour mission de mettre en place des études pharmaco-épidémiologiques pour éclairer les pouvoirs publics dans la prise de décision.

<sup>2</sup> Système National des Données de Santé

<sup>3</sup> K. Bhate and H.C. Williams (2012) : Epidemiology of acne vulgaris. British Journal of Dermatology. DOI 10.1111/bjd.12149

Le visage est la zone la plus constamment atteinte, le dos, le cou et la partie antérieure du thorax pouvant également être concernés. Les lésions d'acné peuvent laisser des cicatrices atrophiques définitives, des cicatrices hypertrophiques, ou des macules érythémateuses le plus souvent transitoires et/ou pigmentées.

La prise en charge de l'acné dépend de la forme clinique de l'acné et de sa sévérité (cf échelle GEA<sup>4</sup>, voir Annexe 1) et comporte un traitement médicamenteux associé à des soins d'hygiène.

En 1<sup>ère</sup> intention, un traitement d'attaque est prescrit pour une durée de 3 mois, dont l'objectif est d'obtenir une réduction importante ou une disparition des lésions. Après 3 mois, l'efficacité du traitement est réévaluée, en cas d'échec un traitement de 2<sup>e</sup> intention est instauré. Le choix du traitement d'attaque est guidé par la gravité de l'acné. Après rémission, le traitement local d'entretien doit être prolongé aussi longtemps que nécessaire afin d'éviter les rechutes.

L'arsenal médicamenteux comprend des traitements topiques et des traitements systémiques.

Les traitements locaux, sont des crèmes ou de gels à base de peroxyde de benzoyle, de rétinoïdes (isotrétinoïne, trétinoïne, trifarotène et adapalène), d'antibiotiques locaux (érythromycine, clindamycine) et d'un antibactérien (l'acide azélaïque), disponibles en monothérapie ou en association.

Les traitements oraux, comportent des antibiotiques et l'isotrétinoïne. Les antibiotiques oraux sont réservés aux formes modérément sévères ou sévères ou en 1<sup>ère</sup> intention ou après échec du traitement local.

L'isotrétinoïne par voie orale est réservée aux acnés modérément sévères (grade 3) et sévères (grade 4) en cas d'échec au traitement de 1<sup>ère</sup> intention comportant une antibiothérapie orale ou en 1<sup>ère</sup> intention pour les formes très sévères (grade 5). Son usage est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent et chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du Programme de prévention de la grossesse sont remplies.

**Par conséquent, pour les formes d'acnés sévères résistantes aux traitements topiques et aux antibiotiques oraux, le besoin médical est actuellement couvert uniquement par les spécialités à base d'isotrétinoïne. Compte tenu des risques de tolérance liés à l'isotrétinoïne, notamment les risques tératogènes et de troubles psychiatriques, il persiste un besoin à disposer de nouveaux médicaments efficaces et mieux tolérés.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Pour chacune des spécialités ISOTRETINOINE ACNETRAIT (isotrétinoïne), PROCUTA (isotrétinoïne), CONTRACNE (isotrétinoïne) et CURACNE (isotrétinoïne), les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres médicaments à base d'isotrétinoïne orale indiqués dans l'acné.

### 05.1 Médicaments

Le tableau 1 rappelle l'ensemble des médicaments utilisés dans cette indication et les conclusions de la Commission en termes de SMR et d'ASMR.

---

<sup>4</sup> Echelle GEA : outil d'évaluation global de la sévérité de l'acné avec 6 niveaux allant du grade 0 (pas de lésion) au grade 5 (très sévère).

**Tableau 1 : Médicaments à base d'isotrétinoïne recommandés dans l'acné sévère résistante à des cures appropriées de traitements comportant un traitement topique et des antibiotiques systémiques**

Spécialité (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
<b>ACNETRAIT</b> (isotrétinoïne) <i>Arrow génériques</i>	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.	Renouvellement de l'inscription (tous dosages confondus) : 1 <sup>er</sup> juillet 2015	Important	Sans objet	Oui
		Inscription : 4 février 2009 (5 mg) 4 juillet 2008 (10 mg et 20 mg) 25 mai 2010 (40 mg)		ASMR V dans la stratégie thérapeutique	
<b>CONTRACNE</b> (isotrétinoïne) <i>Laboratoires Bailleul</i>		Renouvellement de l'inscription (tous dosages confondus) : 6 mars 2013	Important	Sans objet	Oui
		Inscription : 27 mai 2005		ASMR V dans la stratégie thérapeutique	
<b>CURACNE</b> (isotrétinoïne) <i>Pierre Fabre Dermatologie</i>	Renouvellement de l'inscription (tous dosages confondus) : 25 mai 2016	Important	Sans objet	Oui	
	Inscription : 18 avril 2002		ASMR V dans la stratégie thérapeutique		
<b>PROCUTA</b> (isotrétinoïne) <i>Laboratoires Expanscience</i>	Renouvellement de l'inscription (tous dosages confondus) : 8 février 2017	Important	Sans objet	Oui	
	Inscription : 4 juin 2002		ASMR V dans la stratégie thérapeutique		

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'**ACNETRAIT (isotrétinoïne)**, **PROCUTA (isotrétinoïne)**, **CONTRACNE (isotrétinoïne)** ou **CURACNE (isotrétinoïne)** dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation sont, pour chacun de ces médicaments, les autres médicaments cités dans le tableau.

## 06 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

### 06.1 ACNETRAIT (isotrétinoïne)

Les spécialités ACNETRAIT étaient anciennement exploitées par Teva Santé sous la dénomination ISOTRETINOINE TEVA. Les spécialités ISOTRETINOINE TEVA 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg, capsule molle ont été inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics en date du 10 février 2009, 9 juillet 2008, 9 juillet 2008 et 2 juin 2010 respectivement. Le 6 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 en février 2014 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 ISOTRETINOINE TEVA avait été considéré comme important (avis de la Commission du 7 avril 2010).

La Commission a examiné le renouvellement de l'inscription des spécialités ACNETRAIT (isotrétinoïne), à la lumière des nouvelles données transmises par l'ANSM<sup>5,6,7,8</sup> le 1<sup>er</sup> juillet 2015 (voir les conclusions de la Commission ci-dessous).

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	1 <sup>er</sup> juillet 2015 Renouvellement de l'inscription (tous dosages)
<b>Indication</b>	« 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. »
<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	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).
<b>Autres recommandations</b>	<b>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</b>

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Rouzès A. Jonville-Béra AP. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi. *Thérapie* 2014 janvier-février ; 69(1) :53-63.

<sup>7</sup> ANSM. Etude des prescriptions d'isotrétinoïne orale en France. Période 2007-2013. 13 janvier 2015.

<sup>8</sup> MHRA. Review of isotretinoin and psychiatric adverse reactions. Public assessment report. November 2014.

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 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.

## 06.2 CONTRACNE (isotrétinoïne)

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	30 mars 2005 Inscription de CONTRACNE 40 mg, capsule molle (princeps)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR (libellé)</b>	Important
<b>ASMR (libellé)</b>	ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	16 décembre 2009 Renouvellement de l'inscription de CONTRACNE 40 mg, capsule molle (princeps)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR (libellé)</b>	Important

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	6 mars 2013 Renouvellement de l'inscription (tous dosages)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR (libellé)</b>	Important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Non modifiée par rapport au précédent avis de 2009.

## 06.3 CURACNE (isotrétinoïne)

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	30 mars 2005 Inscription
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR (libellé)</b>	Important dans l'acné sévère.
<b>ASMR (libellé)</b>	ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	14 mars 2007 Renouvellement de l'inscription de CURACNE 40 mg, capsule molle (princeps)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b> (libellé)	Important dans l'acné sévère.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	23 mai 2012 Renouvellement de l'inscription
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b> (libellé)	Important dans l'acné sévère.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	25 mai 2016 Renouvellement de l'inscription (tous dosages)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b> (libellé)	Important dans l'acné sévère.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	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).

## 06.4 PROCUTA (isotrétinoïne)

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	30 mars 2005 Inscription PROCUTA 40 mg, capsule molle (princeps)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b> (libellé)	Important dans l'acné sévère.
<b>ASMR</b> (libellé)	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	14 mars 2007 Renouvellement de l'inscription PROCUTA 40 mg, capsule molle (princeps)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b> (libellé)	Important

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	23 mai 2012 Renouvellement de l'inscription (tous dosages)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention du traitement de l'acné, après échec des autres traitements bien menés dans les formes étendues ou d'évolution prolongée, ce sont des traitements de première intention dans les formes nodulaires et les autres formes sévères.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	8 février 2017 Renouvellement de l'inscription (tous dosages)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention du traitement de l'acné, après échec des autres traitements bien menés dans les formes étendues ou d'évolution prolongée, ce sont des traitements de première intention dans les formes nodulaires et les autres formes sévères.

## 07 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

L'examen initial des spécialités ACNETRAIT (isotrétinoïne), CONTRACNE (isotrétinoïne), CURACNE (isotrétinoïne) et PROCUTA (isotrétinoïne), qui sont des médicaments génériques des spécialités ROACCUTANE (isotrétinoïne) dans le traitement de l'acné, avait principalement reposé sur des études de bioéquivalence, elles ne seront pas détaillées dans cet avis.

Les nouvelles données fournies par les laboratoires sont une actualisation des données de tolérance ainsi que les conclusions de la réévaluation faite par le PRAC<sup>9</sup> en 2018 et des enquêtes de pharmacovigilance de l'ANSM depuis 2016.

### 07.1 Efficacité

Depuis leur dernier examen par la Commission de la Transparence, il n'y a pas eu de nouvelle étude clinique d'efficacité avec ces spécialités.

### 07.2 Tolérance

#### 7.2.1 ACNETRAIT (isotrétinoïne)

##### 7.2.1.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'ISOTRETINOINE ACNETRAIT (isotrétinoïne) (15 décembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Téatogénicité et exposition durant la grossesse Troubles psychiatriques incluant dépression, suicide, tentative de suicide et idées suicidaires, comportements agressifs et/ou violents Troubles sévères du métabolisme lipidique : augmentation des triglycérides, du cholestérol avec pancréatite aigue Augmentation des transaminases et hépatite Hypertension intracrânienne
--------------------------------------	--

<sup>9</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

	Acné fulminans Troubles sévères bulleux de la peau Maladie inflammatoire chronique de l'intestin Rhabdomyolyse
<b>Risques importants potentiels</b>	Purpura de <i>Henoch-Schönlein</i>
<b>Informations manquantes</b>	Exposition chez les enfants

### 7.2.1.2 Données issues des PSUR<sup>10</sup>

Le laboratoire a fourni les données issues des PSUSA couvrant la période du 01/09/2012 au 06/05/2021.

Après analyse des différents signaux de tolérance, les événements indésirables suivants ont été identifiés :

- Troubles de la fonction sexuelle, incluant dysfonction érectile et diminution de la libido (PSUSA 07/05/2015 – 06/11/2016)
- Gynécomastie (PSUSA 07/05/2017 – 06/05/2018)
- Sécheresse vulvo-vaginale (PSUSA 07/05/2018 – 06/05/2019).

Le RCP a été mis à jour en conséquence le 12 mars 2020.

### 7.2.1.3 Données issues du RCP

#### « Résumé du profil de tolérance »

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par isotrétinoïne sont une sécheresse des muqueuses, notamment labiale (chéilite), nasale (épistaxis) et oculaire (conjonctivite), et une sécheresse de la peau. Ces effets indésirables, ainsi que certains autres, sont dose-dépendants. D'une manière générale, la plupart des effets indésirables sont réversibles après diminution de la posologie ou interruption du traitement, certains cependant persistent après l'arrêt du traitement.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organes (selon les « System Organ Class » (SOC) de la base de données MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies en utilisant la classification suivante : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  ;  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  ;  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  ;  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<sup>10</sup> Periodic Safety Update Report

<b><u>Infections</u></b>	
Très rare	Infection bactérienne (cutanéomuqueuse) à germes Gram positif.
<b><u>Troubles de la circulation sanguine et lymphatique</u></b>	
Très fréquent	Anémie, augmentation de la vitesse de sédimentation, thrombopénie, thrombocythémie.
Fréquent	Neutropénie.
Très rare	Lymphadénopathies.
<b><u>Troubles du système immunitaire</u></b>	
Rare	Réactions allergiques cutanées, réactions anaphylactiques, hypersensibilité.
<b><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u></b>	
Très rare	Diabète, hyperuricémie.
<b><u>Troubles psychiatriques</u></b>	
Rare	Dépression, dépression aggravée, tendances agressives, anxiété et changements de l'humeur.
Très rare	Trouble psychotique, comportement anormal, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide.
<b><u>Troubles du système nerveux</u></b>	
Fréquent	Céphalées
Très rare	Hypertension intracrânienne bénigne, convulsions, somnolence, vertiges.
<b><u>Troubles oculaires</u></b>	
Très fréquent	Blépharite, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire.
Très rare	Vision floue, troubles visuels, cataracte, achromatopsie (altération de la vision des couleurs), intolérance au port des lentilles de contact, opacités cornéennes, baisse de la vision nocturne, kératite, œdème papillaire (témoignant d'une hypertension intracrânienne bénigne), photophobie.
<b><u>Troubles de l'oreille et du conduit auditif</u></b>	
Très rare	Baisse de l'acuité auditive.
<b><u>Troubles vasculaires</u></b>	
Très rare	Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique).
<b><u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u></b>	
Fréquent	Epistaxis, sécheresse nasale, rhinopharyngite.
Très rare	Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), voix enrouée.
<b><u>Troubles gastro-intestinaux</u></b>	
Très rare	Colite, iléite, sécheresse de la gorge, hémorragie digestive, diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, nausées, pancréatite (voir rubrique 4.4).
<b><u>Troubles hépato-biliaires</u></b>	
Très fréquent	Elévation des transaminases (voir rubrique 4.4).
Très rare	Hépatite.
<b><u>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</u></b>	
Très fréquent	Chéilite, dermites, sécheresse de la peau, desquamation localisée, prurit, éruption érythémateuse, fragilité cutanée (lésions dues aux frottements).
Rare	Alopécie.
Très rare	Acné fulminans, aggravation de l'acné, érythème (facial), exanthème, anomalies de la texture des cheveux, hirsutisme, dystrophies unguéales, péri-onyxis, réaction de photosensibilité, botriomycome, hyperpigmentation, hypersudation.
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.

<b>Effets musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	
Très fréquent	Arthralgies, myalgies, douleurs dorsales (notamment chez les adolescents).
Très rare	Arthrites, calcifications (ligaments et tendons), soudure prématurée des épiphyses, exostoses (hyperostose), réduction de la densité osseuse, tendinites, rhabdomyolyse.
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	
Très rare	Glomérulonéphrite.
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquence indéterminée	Dysfonctionnement sexuel, y compris dysfonctionnement érectile et baisse de la libido, gynécomastie, sécheresse vulvo-vaginale.
<b>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration</b>	
Très rare	Formation accrue de tissus granulomateux, malaise.
<b>Investigations</b>	
Très fréquent	Elévation des triglycérides sanguins, diminution des HDL circulantes.
Fréquent	Elévation du cholestérol sanguin, élévation de la glycémie, hématurie, protéinurie.
Très rare	Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase.

L'incidence des événements indésirables a été calculée à partir de données d'études cliniques poolées ayant inclus 824 patients et à partir de données post-marketing. »

## 7.2.2 CONTRACNE (isotrétinoïne)

### 7.2.2.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de CONTRACNE (isotrétinoïne) (version 1.2 du 2 juin 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Tératogénicité et exposition pendant la grossesse ; Troubles psychiatriques incluant dépression, suicide, tentative de suicide et idées suicidaires ; Troubles sévères du métabolisme lipidique incluant les pancréatites aiguës ; Hépatites et augmentation des transaminases ; Hypertension intracrânienne ; Hypervitaminose A ; Hypersensibilité à l'isotrétinoïne, à l'arachide, au soja ou à l'un des composants des spécialités ; Troubles sévères bulleux de la peau ; Maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; Sécheresse de la peau et fragilité cutanée ; Kératite et sécheresse oculaire, troubles visuels ; Acné fulminante ; Rhabdomyolyse.
<b>Risques importants potentiels</b>	Purpura de <i>Henoch-Schönlein</i> Altérations squelettiques, calcifications des tendons et des ligaments, en particulier en cas d'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans. Diabète et augmentation de la glycémie ; Toxicité chez l'enfant si utilisation chez une femme qui allaite.
<b>Informations manquantes</b>	Exposition chez les enfants

### 7.2.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données issues du PSUR couvrant la période du 01/09/2012 au 06/05/2021.

Après analyse de ces données, aucun nouveau signal de tolérance n'a été retenu par rapport à ceux déjà décrits dans la dernière version en vigueur du RCP.

### 7.2.2.3 Données issues du RCP

Voir les données issues du RCP d'ACNETRAIT au paragraphe 7.2.1.3.

## 7.2.3 CURACNE (isotrétinoïne)

### 7.2.3.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de CURACNE (isotrétinoïne) (version du 26 septembre 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Tératogénicité et exposition pendant la grossesse ; Troubles psychiatriques incluant dépression, idées suicidaires, anxiété ; Troubles sévères du métabolisme lipidique incluant les pancréatites aiguës ; Hépatites et augmentation des transaminases ; Hypertension intracrânienne ; Acné fulminante ; Troubles oculaires incluant opacités de la cornée, vision nocturne réduite et kératite ; Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif incluant les modifications osseuses et la rhabdomyolyse ; Réactions cutanées sévères (y compris l'érythème polymorphe, le syndrome de Steven-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique) ;
<b>Risques importants potentiels</b>	Troubles gastro-intestinaux comprenant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
<b>Informations manquantes</b>	Aucune

### 7.2.3.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données issues du PSUR couvrant la période du 07/05/2020 au 06/05/2021.

Après analyse de ces données, aucun nouveau signal de tolérance n'a été retenu par rapport à ceux déjà décrits dans la dernière version en vigueur du RCP.

A noter que des cas de sacro-ilite considérés comme un nouveau risque non-important ont été observés durant cette période, le RCP en vigueur n'a pas encore été mis à jour en conséquence (15/06/2020).

### 7.2.3.3 Données issues du RCP

Voir les données issues du RCP d'ACNETRAIT au paragraphe 7.2.1.3.

## 7.2.4 PROCUTA (isotrétinoïne)

### 7.2.4.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de PROCUTA (isotrétinoïne) (version 1.0 du 18 septembre 2015) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Tératogénicité et exposition pendant la grossesse ; Troubles psychiatriques incluant dépression, suicide, tentative de suicide et idées suicidaires ; Troubles sévères du métabolisme lipidique incluant les pancréatites aiguës ; Hépatites et augmentation des transaminases ; Hypertension intracrânienne ; Acné fulminante ; Troubles cutanés bulleux sévères ; Maladie inflammatoire de l'intestin ; Rhabdomyolyse ;
<b>Risques importants potentiels</b>	Purpura d' <i>Henoch-Shonlein</i>
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation pédiatrique

#### 7.2.4.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données issues du PSUR couvrant la période du 01/09/2012 au 06/05/2021.

Après analyse de ces données, aucun nouveau signal de tolérance n'a été retenu par rapport à ceux déjà décrits dans la dernière version en vigueur du RCP.

#### 7.2.4.3 Données issues du RCP

Voir les données issues du RCP d'ACNETRAIT au paragraphe 7.2.1.3.

### 7.2.5 Autres informations

#### 7.2.5.1 Procédure d'arbitrage (EMEA/H/A-31/1446) juillet 2016 – juin 2018 concernant les risques importants identifiés associés avec l'isotrétinoïne, effets indésirables tératogènes et troubles neuropsychiatriques (PRAC assessment report<sup>11</sup>)

Le 7 juillet 2016, le Royaume-Uni a déclenché une procédure d'arbitrage au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance et a demandé au PRAC de revoir les mesures de minimisation des risques en place pour les rétinoïdes oraux et topiques afin de garantir une meilleure information des risques tératogènes et des troubles neuropsychiatriques associés à la prescription de ces médicaments.

##### ➤ Tératogénicité et exposition pendant la grossesse :

La revue du PRAC a confirmé les risques tératogènes déjà connus associés à l'utilisation de rétinoïdes oraux chez les femmes enceintes. Les données suggèrent que le risque d'évolution défavorable de la grossesse est plus fortement associé aux rétinoïdes oraux qu'aux rétinoïdes topiques. Dans l'UE, les rétinoïdes oraux font l'objet d'une contre-indication absolue en cas de grossesse. Le PRAC a noté qu'en dépit de l'introduction de mesures de prévention des grossesses, y compris le PPG (Programme de Prévention de Grossesse), des cas de grossesses au cours d'un traitement par rétinoïde oral continuent d'être rapportés dans l'Union Européenne.

À l'issue de cette procédure d'arbitrage, le PRAC a recommandé le 8 février 2018 :

- une harmonisation et une actualisation du matériel éducatif du Programme de Prévention de Grossesse (PPG) pour s'assurer que les professionnels de santé et les patientes soient informés des risques associés aux rétinoïdes oraux (acitrétine, alitrétinoïne et isotrétinoïne) chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer et des mesures nécessaires pour minimiser ces risques.

Cette mise à jour a comporté :

<sup>11</sup> PRAC assessment report 08 february 2018. Accessible sur le site :

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/retinoid-containing-medicinal-products>

- une carte patiente
- une liste de contrôle pour le médecin attestant qu'une information appropriée a été délivrée au patient,
- une liste de contrôle pour le pharmacien lors de la délivrance,

Le PRAC a également recommandé que le matériel éducationnel soit disponible via des canaux électroniques tels que QR codes et sites Web.

- une mise à jour des RCP/notice patient, comprenant une harmonisation des mises en garde et des précautions d'emploi des rétinoïdes oraux acitrétine, alitrétinoïne et isotrétinoïne pour refléter le risque tératogène associé à leur utilisation.
- une lettre aux professionnels de santé (DHPC).
- la mise en place d'une durée de prescription limitée à 30 jours et d'une règle de validité de la prescription de 7 jours.
- la mise en place de deux études de tolérance post-autorisation (PASS) pour les rétinoïdes oraux au niveau européen. Ces deux études PASS sont détaillées en section **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

➤ Troubles neuropsychiatriques :

Le PRAC reconnaît que les données disponibles concernant les rétinoïdes oraux et la survenue de troubles neuropsychiatriques présentent un certain nombre de limites importantes qui empêchent d'établir une association de causalité claire. Néanmoins, le PRAC considère que les données des patients présentées dans les séries de cas, les rapports de cas spontanés et les expériences individuelles des patients sont considérées comme très importantes. Bien que le risque sous-jacent de troubles psychiatriques au sein des populations de patients concernés puisse être important, il est conseillé que les patients traités des rétinoïdes oraux soient avertis du risque de troubles psychiatriques et des signes et symptômes à surveiller. Par conséquent, le PRAC convient que tous les rétinoïdes oraux doivent contenir un avertissement concernant le risque de troubles neuropsychiatriques.

➤ Conclusion :

En conclusion du rapport, le PRAC estime que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des rétinoïdes reste favorable, mais que **les AMM doivent être modifiées** pour les rétinoïdes d'administration orale et topique afin de s'assurer que **les risques importants identifiés associés aux effets indésirables tératogènes et aux troubles neuropsychiatriques soient mieux traités.**

A la suite des recommandations du PRAC, le 21 juin 2018, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a rendu publique sa décision. Elle a indiqué qu'**une mise à jour des mesures de prévention des grossesses** lors de traitement par médicaments à base de rétinoïdes était nécessaire et qu'**une mise en garde sur la possibilité que des troubles neuropsychiatriques** (tels que dépression, anxiété et changements d'humeur) puissent survenir soit incluse dans les informations concernant la prescription des rétinoïdes oraux (ceux pris par voie orale).

L'EMA a également demandé la mise en place de deux études de tolérance post-AMM (PASS) pour les rétinoïdes oraux dans l'UE :

- l'étude **EUPAS32302** qui est en cours et dont les résultats sont attendus en juin 2022, pour évaluer les changements dans les pratiques de prescription et de suivi suite à la mise à jour du PPG chez les femmes en âge de procréer recevant des prescriptions de rétinoïdes oraux, acitrétine, alitrétinoïne ou isotrétinoïne, entre les périodes pré- et post-implémentation ;
- l'étude **EUPAS38096** qui est en cours et dont les résultats sont attendus en avril 2022. Elle consiste en une enquête auprès des patients et des prescripteurs, pour évaluer l'efficacité en mesurant la sensibilisation, la connaissance et l'adhésion aux mesures de minimisation des risques (MARR) du PPG pour les rétinoïdes oraux.

### 7.2.5.2 Exposition maternelle à l'isotrétinoïne pendant la grossesse Comité scientifique permanent (CSP) mixte de surveillance et pharmacovigilance de l'isotrétinoïne du 26 janvier 2021<sup>12</sup>

#### ► Exposition à l'isotrétinoïne orale pendant la grossesse en France (source SNDS)

Les données du SNDS sur 2010-2019 montrent une relative stabilité des grossesses exposées à l'isotrétinoïne (grossesses avec au moins une délivrance d'isotrétinoïne orale entre 30 jours avant la date de début de grossesse et la date de fin de grossesse) avec une moyenne de 175 par an (158 à 195). Une majorité ont fait l'objet d'une interruption volontaire ou médicale de grossesse (77 %) et 18 % ont abouti à une naissance vivante (31 en moyenne, 21 en 2019). En 2019 (177 grossesses), plus de 30 % des femmes recevaient le traitement depuis plus d'1 an et la répartition des périodes d'exposition à l'isotrétinoïne était la suivante :

- 54 % dans les 30 jours précédant la grossesse exclusivement,
- 41 % dans le 1<sup>er</sup> mois exclusivement,
- 5 % au-delà du 1<sup>er</sup> mois de grossesse.

#### ► Sixième enquête nationale de pharmacovigilance concernant l'exposition maternelle à l'isotrétinoïne pendant la grossesse

Une 6<sup>ème</sup> enquête de pharmacovigilance a été menée par le CRPV de Tours sur les effets tératogènes de l'isotrétinoïne à partir de grossesses ayant fait l'objet de rapports spontanés ou issues de la littérature sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2019, avec une attention particulière sur le risque neurodéveloppemental chez le fœtus/nourrisson pouvant résulter de l'exposition de la mère à l'isotrétinoïne pendant la grossesse (CR CSP ANSM du 26/01/2021<sup>13</sup>).

En 8 ans, 228 grossesses exposées à l'isotrétinoïne ont été recueillies, le nombre annuel (20 à 38 par an) étant resté globalement stable par rapport au suivi précédent.

La comparaison par rapport au suivi précédent permet de dégager les points suivants :

- baisse de la proportion des grossesses en cours lors de l'instauration de l'isotrétinoïne (5 % vs 15 % lors du suivi précédent),
- baisse de la proportion des grossesses débutant moins d'un mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne (19 % vs 29 % lors du suivi précédent),
- en revanche augmentation de la proportion des grossesses débutant pendant le traitement (76 % vs 56 % lors du suivi précédent).

En ce qui concerne la contraception :

- baisse de la proportion de femmes sans contraception prescrite (8 % vs 33 % lors du suivi précédent),
- augmentation de l'utilisation des dispositifs intra-utérins (DIU) (14 % vs 9 % lors du suivi précédent),
- persistance de l'utilisation des microprogestatifs (6,3 %) et des préservatifs (1,2 %) alors qu'ils ne sont pas recommandés en raison de leur plus faible efficacité.

S'agissant des grossesses ayant débuté pendant le traitement :

- une contraception est plus souvent présente que lors du suivi précédent (93 % vs 73 % lors du suivi précédent)
- **pour les contraceptifs oraux, une mauvaise observance est la cause la plus fréquente de grossesse (65 %),**

<sup>12</sup> ANSM. Comité scientifique permanent mixte de surveillance et pharmacovigilance de l'isotrétinoïne. Séance du 26 janvier 2021. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-surveillance-et-pharmacovigilance-de-lisotretinoine>.

<sup>13</sup> CR CSP ANSM du 26 janvier 2021. Accessible sur le site : <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-surveillance-et-pharmacovigilance-de-lisotretinoine>

- **la grossesse est plus fréquemment secondaire à une inefficacité de la méthode** (34 % vs 17 % lors du suivi précédent), en particulier en cas de DIU.

Lorsque la grossesse débute dans le mois suivant l'arrêt de l'isotrétinoïne, il s'agit le plus souvent d'un arrêt du contraceptif en même temps que l'isotrétinoïne, ou d'une moins bonne observance de la contraception après arrêt de l'isotrétinoïne.

Le test mensuel de grossesse semble efficace car, lorsque le délai est connu, la plupart des grossesses (92 %) sont découvertes précocement (médiane 2 semaines de grossesse).

Le nombre de situations où l'exposition pendant la grossesse est due à l'automédication par isotrétinoïne tend à diminuer (1,3 % vs 3 % lors du suivi précédent).

Les issues de grossesses sont comparables au suivi précédent avec une majorité d'interruptions de grossesse (67 %), mais **la proportion de grossesses menées à terme reste aussi élevée que dans les suivis précédents (20 % vs 22 % lors du suivi précédent)**.

Parmi les 37 grossesses poursuivies, 3 ont donné naissance à un nouveau-né porteur de malformations et 1 à un enfant présentant des troubles du neurodéveloppement sans malformation identifiée ; le suivi à long-terme n'a pas été recueilli pour 33 nouveau-nés. Dans ce suivi, l'incidence des malformations est estimée à 18,6 % [8,4- 33,4]. Selon les conclusions de l'ANSM : « elle est conforme aux données de la littérature et non statistiquement différente de l'incidence estimée dans le précédent suivi (3,6 % [0,1-18,3]) ».

#### **Conclusion du rapport :**

Ce 6<sup>ème</sup> suivi de pharmacovigilance a confirmé qu'il persiste un nombre non négligeable et stable de grossesses exposées à l'isotrétinoïne en France. Les circonstances ont changé avec une diminution des grossesses débutant dans le mois suivant l'arrêt du traitement, des grossesses déjà en cours au début du traitement et des femmes sans contraception, suggérant une meilleure compréhension des patientes et une meilleure application du Plan de Prévention de la Grossesse (PPG).

Cependant, l'utilisation de méthodes contraceptives peu efficaces persiste et une mauvaise observance de la contraception est souvent en cause avec l'absence d'une seconde méthode de contraception associée. Selon le comité scientifique, **la question d'une éventuelle diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins (DIU) associée à l'isotrétinoïne mérite d'être posée.**

#### **Discussion du CSP :**

**Le nombre de grossesses menées à terme reste préoccupant à la lumière des données récentes sur le risque de troubles neurodéveloppementaux même en l'absence de malformations identifiées.** Les membres du comité scientifique se sont accordés sur le besoin d'investiguer le risque de diminution de l'efficacité du DIU associée à la prise d'isotrétinoïne d'autant plus que cela correspond à la contraception préconisée par le PPG.

Les membres du comité scientifique ont évoqué la prescription systématique de préservatifs et de contraception d'urgence en complément de la contraception en cours ou prescrite, dès l'instauration du traitement.

#### ***7.2.5.3 Rapport d'évaluation sur le risque neurodéveloppemental en l'absence de malformations à la naissance (ANSM décembre 2020)<sup>14</sup>***

Un rapport d'évaluation sur le risque de troubles neuro-développementaux, en dehors de malformations associées visibles à la naissance, après une exposition *in utero* à l'isotrétinoïne en décembre 2020 a été rédigé par un expert du CRPV de Lille. Ce rapport a été rédigé sur la base des données suivantes :

---

<sup>14</sup> ANSM. Rapport d'évaluation reproduction-grossesse-allaitement – Isotrétinoïne pendant la grossesse : Risque neuro-développemental en l'absence de malformations à la naissance. Décembre 2020.

Disponible

[https://archiveansm.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/247ac75654ed1e6f4873b80ccd0a93ab.pdf](https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/247ac75654ed1e6f4873b80ccd0a93ab.pdf).

sur :

- des cas français d'exposition *in utero* à l'isotrétinoïne enregistrés dans les bases nationale et européenne de pharmacovigilance, et des cas fournis par les laboratoires : 6 cas d'intérêt identifiés ;
- des données cliniques publiées : étude prospective de Adams et Lammer ayant comparé le suivi jusqu'à l'âge de 5 ans de 34 enfants exposés jusqu'à 60 jours de grossesse à l'isotrétinoïne avec celui de 31 enfants non exposés. Un retard neurodéveloppemental était observé chez 43 % des enfants exposés à l'isotrétinoïne vs 9% dans le groupe témoin ;
- des données expérimentales et pharmacologiques, avec notamment :
  - o une étude chez le rat exposé *in utero* à de l'acide tout-trans rétinolique et à l'acide 13-cis-rétinolique (isotrétinoïne), qui a montré des troubles moteurs et du comportement indépendamment de toute malformation ;
  - o une étude chez le singe exposé *in utero* à l'isotrétinoïne à la dose de 2,5 mg/kg/jour qui a mis en évidence des anomalies du système nerveux central qui pourraient expliquer, selon les auteurs, des TND précoces. ;
  - o une étude clinique qui a montré, sur 158 couples mère-enfant, qu'un déficit en vitamine A aurait un impact sur le neurodéveloppement de l'enfant à 2 ans ;
- certaines études indiquant que les rétinoïdes entraîneraient une modulation de l'expression de gènes impliqués dans le développement embryonnaire de certaines structures cérébrales (cerveau postérieur, arcs branchiaux embryonnaires et mise en place des crêtes neurales), pouvant expliquer les malformations du système nerveux central induites par l'isotrétinoïne et les anomalies fonctionnelles.

#### **Conclusion du rapport :**

Dans ce rapport, l'expert conclut que **même si les données cliniques sont peu nombreuses, les éléments expérimentaux et pharmacologiques disponibles sont suffisants pour considérer que le risque de troubles neuro-développementaux après exposition *in utero* à l'isotrétinoïne, avec ou sans malformation du système nerveux central, est plausible.** Il n'est toutefois pas possible d'estimer le niveau de risque. Le doute devant bénéficier aux patients, une information auprès des femmes concernées devrait être discutée, en particulier pour celles qui souhaitent poursuivre leur grossesse malgré une exposition à l'isotrétinoïne et en raison d'une échographie morphologique sans anomalie. Selon l'auteur, une étude à partir des bases de données du SNDS sur les enfants exposés *in utero* et nés, par exemple, semblerait nécessaire, comme cela pu être fait pour l'acide valproïque.

A la suite de cette 6<sup>ème</sup> enquête nationale de pharmacovigilance et du rapport d'évaluation de décembre 2020, **l'ANSM a publié sur son site le 18 février 2021<sup>15</sup> des informations à destination des professionnels de santé et des patientes sur l'effet tératogène de l'isotrétinoïne et le risque potentiel de troubles neuro-développementaux en cas d'exposition maternelle à l'isotrétinoïne.** Il a été rappelé que les médicaments à base d'isotrétinoïne ne doivent jamais être utilisés chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer si les conditions du plan de prévention de grossesse ne sont pas remplies. Les mesures à prendre en cas de grossesse ont également été mentionnées.

#### **7.2.5.4 Enquête nationale de pharmacovigilance concernant les troubles neuropsychiatriques – CSP du 26 janvier 2021**

À la suite d'un nouveau cas de suicide chez un adolescent rapporté en 2020, il a été décidé de mettre en place une enquête nationale de pharmacovigilance relative aux troubles neuropsychiatriques avec l'isotrétinoïne en France dont les résultats ont été présentés au Comité

<sup>15</sup> Communiqué ANSM 18/02/2021 actualisé le 16/03/2021. Accessible sur le site :

<https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-contre-lacne-severe-avec-isotretinoine-orale-lansm-informe-dun-risque-potentiel-de-troubles-neuro-developpementaux-en-cas-dexposition-pendant-la-grossesse>

scientifique permanent (CSP) mixte de surveillance et pharmacovigilance de l'isotrétinoïne du 26 janvier 2021.

Cette enquête a été réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Marseille sur les cas graves et non graves de la catégorie troubles psychiatriques du « System Organ Class » (SOC) et de la requête standardisée MedDRA « dépression et suicide/ automutilation » dans la base nationale de pharmacovigilance jusqu'au 31 juillet 2020. De plus une revue de la littérature jusqu'au 31 juillet 2020 a également été analysée.

Cette enquête de pharmacovigilance a mis en évidence, depuis la commercialisation de l'isotrétinoïne jusqu'au 31 juillet 2020, un total de 1394 cas neuropsychiatriques qui ont été recueillis en France dont :

- 449 cas neuropsychiatriques analysés et caractérisés par le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 59,9 % graves (6 % de décès par suicide ; 10,7 % de tentatives de suicide) ;
- 945 cas neuropsychiatriques transmis par les firmes pharmaceutiques, dont 35 % graves (2,3 % décès par suicide ; 5,4 % de tentatives de suicide).

En conclusion, le rapporteur évoque un effet hors cible cutanée de l'isotrétinoïne sur le système nerveux central lié à sa classe pharmacologique.

### **Conclusion :**

A l'issue de la présentation de ces résultats, le comité scientifique permanent de l'ANSM en charge de la surveillance et la pharmacovigilance de l'isotrétinoïne a rendu ses conclusions sur les résultats de cette enquête lors de sa séance du 26 janvier 2021.

### **Le rôle de l'isotrétinoïne dans la survenue de ces effets neuropsychiatriques observés chez les patients acnéiques ne peut être exclu.**

Les données présentées soulignent l'hétérogénéité de la cinétique de survenue de ce risque, qui ne semble pas limité aux tous premiers mois de traitement<sup>16</sup>.

Dans la population traitée, le risque de tentative de suicide dû à l'acné devrait se réduire avec l'amélioration des lésions pendant le traitement, cependant des cas plus tardifs au cours du traitement, alors même que l'acné évolue favorablement, suggèrent un rôle de l'isotrétinoïne dans la survenue de ces troubles.

Dans ce rapport, il est précisé qu'une grande majorité des cas de suicide est survenue chez des hommes. Il est rappelé, d'une part, que la prévalence du suicide est plus fréquente chez les hommes et, d'autre part, que les hommes traités par isotrétinoïne sont moins suivis que les femmes, qui bénéficient d'une consultation mensuelle en raison des mesures mises en place pour éviter une grossesse.

Il est proposé de dépister les risques individuels de dépression ou de suicide à l'aide d'échelle ou de questionnaire par exemple.

## **7.2.5.5 Etudes sur le risque de tentative de suicide sous isotrétinoïne**

### **► Etude ISOPSY-1<sup>17</sup>**

Cette première étude publiée en 2019, avait pour objectif d'**étudier le risque de tentative de suicide hospitalisé** par « effet gâchette » dans les semaines suivant l'instauration d'un traitement par isotrétinoïne.

Un schéma d'étude de type cas-croisée (*case-time-control*) a été utilisé. Les patients inclus étaient des patients âgés entre 10 et 50 ans et ayant eu au moins une dispensation d'isotrétinoïne entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 31 juillet 2016, identifiés à partir des données du SNIIRAM (système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie).

<sup>16</sup> Ahmad HM. Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Ther* 2015;28:151-7

<sup>17</sup> Droitcourt C, Nowak E, Rault C et al. Risk of suicide attempt associated with isotretinoin: a nationwide cohort and nested case-time-control study. *Int J Epidemiol* 2019;48:1623-1635. doi: 10.1093/ije/dyz093.

Le critère de jugement principal était les tentatives de suicide avec hospitalisation. Pour étudier si l'isotrétinoïne pouvait augmenter le risque de tentative de suicide dans les 2 mois suivant l'instauration du traitement, la période d'exposition à l'isotrétinoïne par rapport à la date de la tentative de suicide était prise en compte. Ainsi, deux périodes ont été définies : la « période à risque » lorsque l'isotrétinoïne était débutée entre 0 à 60 jours avant la tentative de suicide, et la « période contrôle » lorsque l'isotrétinoïne était débutée entre 60 à 120 jours avant la tentative de suicide. Chaque cas de tentative de suicide était apparié sur l'âge et le sexe à 10 témoins de la population exposée à l'isotrétinoïne mais n'ayant pas fait de tentative de suicide.

### **Résultats**

Au total, 443 814 patients ayant instauré un traitement par isotrétinoïne ont été inclus, la moitié d'entre eux était âgée de moins de 20 ans.

Au sein de la population traitée par isotrétinoïne, 3954 cas de tentatives de suicide avec hospitalisation ont été identifiés, dont 108 cas avec une instauration du traitement pendant la période « à risque » et 127 pendant la période « contrôle ».

Au sein de la population des 39540 témoins exposés à l'isotrétinoïne mais n'ayant pas fait de tentatives de suicide, 1199 ont débuté l'isotrétinoïne au cours de la période « à risque » du cas de tentatives de suicide, et 1253 ont débuté l'isotrétinoïne pendant la période « contrôle ».

Dans cette étude, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de tentative de suicide ayant conduit à une hospitalisation dans les 2 mois suivant l'instauration d'un traitement par isotrétinoïne : OR = 0,89 (IC<sub>95</sub> % : [0,68 ; 1,16]).

### **► Etude ISOPSY-2 (avril 2019 – juillet 2019)<sup>18</sup>**

En complément de la première étude, une **nouvelle analyse incluant les suicides et tentatives de suicides faisant l'objet d'un passage aux urgences sans hospitalisation** a été ajoutée, permettant d'appréhender plus largement le risque suicidaire.

L'objectif de cette étude était d'étudier l'association entre l'instauration d'un traitement par isotrétinoïne et le risque de conduite suicidaire.

Le schéma de l'étude était identique à celui de l'étude ISOPSY-1 avec une méthodologie cas-croisée (*case-time-control*). Les données du SNIIRAM-SNDS (système national des données de santé) ont été croisées avec celles de la base médicale des causes de décès (Cépi-DC, Santé Publique France) et avec la base de données « OSCOUR » (réseau national comportant les données des résumés de passage aux urgences, Santé Publique France).

Les patients inclus étaient des patients âgés entre 10 et 50 ans et ayant eu au moins une dispensation d'isotrétinoïne entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2014. Chaque cas ayant présenté une conduite suicidaire a été apparié à 10 témoins, correspondant à des patients choisis aléatoirement, au sein de la population sélectionnée, sans tentative de suicide hospitalisée ou non hospitalisée sur toute la période de l'étude, de même sexe et nés la même année que les cas auxquels ils se rapportent.

Le critère de jugement était les conduites suicidaires, incluant les tentatives de suicides avec hospitalisation, les tentatives de suicides non hospitalisées faisant l'objet d'un passage aux urgences et les suicides.

### **Résultats**

Au sein de la population traitée par isotrétinoïne, 2881 conduites suicidaires ont été identifiées, dont 2609 tentatives de suicide avec hospitalisation (90,5 %), 204 tentatives de suicide non hospitalisées (7,1 %) et 68 suicides (2,4 %). Pour 109 cas, l'instauration du traitement par isotrétinoïne a eu lieu pendant la période « à risque » (entre 0 et 2 mois avant la date de la tentative de suicide hospitalisée ou de la tentative de suicide non hospitalisée ou du suicide) et pour 123 cas pendant la période « contrôle » (entre 2 et 4 mois avant la date de la tentative de suicide hospitalisée ou de la tentative de suicide non hospitalisée ou du suicide).

<sup>18</sup> ANSM, PEPS. Etude ISOPSY 2. Rapport scientifique de fin d'étude. 2019 Disponible sur : [https://archiveansm.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/bd8e92bf4eff92e1c0543708dcdaddbc.pdf](https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bd8e92bf4eff92e1c0543708dcdaddbc.pdf).

Au sein de la population des 28 810 témoins exposés à l'isotrétinoïne sans conduite suicidaire, 1096 ont débuté l'isotrétinoïne au cours de la période « à risque » du cas de conduite suicidaire, et 1015 ont débuté l'isotrétinoïne pendant la période « contrôle ».

Dans cette étude, il n'a pas été mis en évidence de surrisque de conduites suicidaires dans les 2 mois après l'instauration de l'isotrétinoïne : OR = 0,82 (IC<sub>95%</sub> [0,62 ; 1,07] ; p = 0,15). Des résultats similaires sont obtenus en prenant en compte une période à risque de 3 mois.

### **Conclusion des deux études ISOPSY**

Les résultats des deux études ISOPSY-1 et ISOPSY-2 sont en cohérence et indiquent que, dans les conditions actuelles d'utilisation, il n'y a pas de risque accru de conduites suicidaires dans les 2 à 3 mois suivant l'instauration d'un traitement par isotrétinoïne.

### **7.2.5.6 Demande d'information du PRAC sur les cas de grossesses exposée à l'isotrétinoïne et les troubles neurodéveloppementaux chez des enfants exposés in utero à l'isotrétinoïne (07 mai 2019 – 06 mai 2021)**

À la suite du rapport d'évaluation du PRAC (PSUSA/00010488/202005) concernant le précédent PSUR (21<sup>ème</sup> PSUR couvrant la période du 7 mai 2019 au 6 mai 2020) pour l'isotrétinoïne, il a été demandé, à tous les titulaires d'AMM de détailler chaque cas de grossesse exposée à l'isotrétinoïne rapporté entre le 7 mai 2019 et le 6 mai 2021.

De plus, les autorités européennes avaient demandé aux titulaires d'apporter des informations détaillées sur les cas de troubles neurodéveloppementaux après exposition *in utero*, recueillis au cours des périodes des 2 derniers PSUR (soit du 7 mai 2019 au 6 mai 2021).

Aucun cas n'a été signalé durant ces deux années.

### **7.2.5.7 Mesures de réduction des risques importants identifiés associés aux effets indésirables tératogènes, aux troubles neuropsychiatriques et aux risques lipidiques et hépatiques mises en place/mises à jour depuis la procédure d'arbitrage européenne et actuellement en vigueur sous l'autorité de l'ANSM**

#### **► Décembre 2018 : « Lettre aux professionnels de santé sur les rétinoïdes (acitrétine, adapalène, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne) : mise à jour des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques »<sup>19</sup>**

L'ANSM, en collaboration avec les titulaires d'AMM français pour l'acitrétine, l'alitrétinoïne et l'isotrétinoïne a adressé un courrier en décembre 2018, aux professionnels de santé (médecin généraliste, dermatologue, gynécologue, obstétricien, oncologue hématologue, radiothérapeute, médecin nucléaire, psychiatre, pharmacien) afin de les informer du résultat de la procédure d'arbitrage (EMEA/H/A-31/1446, juillet 2016-juin 2018) et du renforcement de l'information sur la tératogénicité et les risques psychiatriques associés aux rétinoïdes.

En résumé, dans ce courrier, il est rappelé les différents points suivants mis en exergue lors de la réévaluation de l'isotrétinoïne par le PRAC :

- **Informations concernant les rétinoïdes oraux et la tératogénicité :**
  - Les rétinoïdes oraux sont hautement tératogènes et ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.
  - Les rétinoïdes oraux tels que l'acitrétine, l'alitrétinoïne et l'isotrétinoïne doivent être utilisés conformément aux conditions définies dans le Programme de Prévention des Grossesses (PPG) chez toutes les femmes en âge de procréer.
  - Discuter avec les patientes des risques des rétinoïdes oraux en utilisant les documents éducationnels actualisés et simplifiés, avant de prescrire une spécialité à base d'acitrétine, d'alitrétinoïne et d'isotrétinoïne.

<sup>19</sup> Lettre aux professionnels de santé. Rétinoïdes (acitrétine, adapalène, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne) : mise à jour des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques. Décembre 2018 : [Microsoft Word - DHPC-rétinoïdes-10.12.18\\_GSK13.12.18.docx \(sante.fr\)](#)

- Par mesure de précaution, les rétinoïdes topiques sont aussi contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez celles qui planifient une grossesse.
- Informations concernant les rétinoïdes oraux et les troubles psychiatriques :
  - Des cas de dépression, d'aggravation d'une dépression, d'anxiété ou de changements de l'humeur ont rarement été rapportés chez des patients prenant des rétinoïdes oraux.
  - Informer les patients traités par rétinoïdes oraux qu'ils peuvent présenter des changements de l'humeur et/ou du comportement. Par conséquent, ils doivent, ainsi que leur famille, y être attentifs et consulter leur médecin si ces symptômes surviennent.
  - Surveiller tous les patients traités par rétinoïdes oraux afin de détecter tout signe ou symptôme de dépression, et si nécessaire instaurer un traitement approprié. Une prudence particulière s'impose chez les patients ayant des antécédents de dépression.
- Conditions du Programme de Prévention des Grossesses (PPG) pour l'isotrétinoïne :
  - Le Programme de Prévention des Grossesses pour les rétinoïdes oraux a été simplifié et harmonisé afin de fournir des informations claires et concises tant aux professionnels de santé qu'aux patients. Toute utilisation d'isotrétinoïne chez les patientes en âge de procréer doit être effectuée dans le cadre du PPG.
  - La patiente doit utiliser une contraception hautement efficace sans interruption pendant au moins 1 mois avant de commencer le traitement par isotrétinoïne, pendant toute la durée du traitement et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.
  - La patiente comprend la nécessité et accepte d'effectuer un suivi régulier et des tests de grossesse avant, puis chaque mois pendant la durée du traitement et 1 mois après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne.
  - La patiente doit arrêter immédiatement de prendre l'isotrétinoïne si elle débute une grossesse ou si elle pense être enceinte et doit consulter d'urgence un médecin.

▮ **10 janvier 2019 : publication par l'ANSM « Isotrétinoïne : mesures additionnelles de réduction du risque validées par l'ANSM et diffusées par les laboratoires exploitants les médicaments »<sup>20,21</sup>**

Les documents suivants ont été publiés par l'ANSM et diffusés par les laboratoires exploitants dans le cadre des mesures additionnelles de risques associées à l'utilisation de l'isotrétinoïne :

- Guide médecin (incluant l'outil d'aide au dialogue concernant le risque potentiel de troubles psychiatrique) et Guide pharmacien décrivant les mesures de réduction des risques importants identifiés de tératogénicité, de troubles psychiatriques et de troubles lipidiques et hépatiques.
- Brochure destinée aux patients et patientes : informant sur les risques importants identifiés de tératogénicité, de troubles psychiatriques et de troubles lipidiques et hépatiques.
- Formulaire d'accord de soin pour les patientes en âge de procréer.
- Carte Patiente pour le suivi du plan de prévention des grossesses.
- Courrier de liaison entre le dermatologue envisageant d'initier un traitement chez une femme en âge de procréer et le médecin en charge de la contraception.
- Courrier de liaison entre le dermatologue instaurant le traitement et le médecin en charge du suivi du ou de la patiente.

▮ **21 octobre 2020 (mise à jour le 30 mars 2021) : publication par l'ANSM des recommandations « Traitement contre l'acné : règles de bon usage de l'isotrétinoïne pour limiter les risques »<sup>22</sup>**

<sup>20</sup> Mesures additionnelles de réduction du risque validées par l'ANSM et diffusées par le(s) laboratoire(s) exploitant(s) le(s) médicament(s). Accessible sur le site :

<https://ansm.sante.fr/tableau-marr/isotretinoine>

<sup>21</sup> Communiqué ANSM 18/02/2021 actualisé le 16/03/2021. Accessible sur le site [consulté le 2/11/2021] :

<https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-contre-lacne-severe-avec-isotretinoine-orale-lansm-informe-dun-risque-potentiel-de-troubles-neuro-developpementaux-en-cas-dexposition-pendant-la-grossesse>

<sup>22</sup> Communiqué ANSM 21/10/2020 actualisé le 30/03/2021 Traitement contre l'acné : règles de bon usage de l'isotrétinoïne pour limiter les risques. Accessible sur le site : <https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-contre-lacne-regles-de-bon-usage-de-lisotretinoine-pour-limiter-les-risques>

En dépit des mesures mises en place pour améliorer le bon usage des médicaments composés d'isotrétinoïne, le nombre de grossesses, chez des femmes traitées exposant les enfants à naître à des risques de malformations graves, reste élevé. Des troubles psychiatriques continuent également d'être rapportés avec ces médicaments.

Cette publication rappelle aux professionnels de santé concernés (dermatologues, médecins généralistes et pharmaciens d'officine) ainsi qu'aux patients, et en particulier aux filles et femmes en âge d'avoir des enfants, de respecter les règles d'utilisation de **ces médicaments qui ne peuvent être prescrits qu'en dernière intention pour le traitement d'acnés sévères, uniquement en cas d'échec des traitements classiques (antibiothérapie et traitements locaux)**.

Il est également rappelé que la grossesse est une contre-indication absolue en raison du risque très élevé de malformations graves (plus de 30 %) chez les fœtus exposés telles que des anomalies du cerveau, du visage ou du cœur et que des mesures de réduction des risques sont en place depuis plusieurs années en France, notamment des documents liés au programme de prévention des grossesses (courriers de liaisons, brochure d'information, formulaire d'accord de soins et carte patiente).

A noter, concernant le risque tératogène, que **la prescription et la délivrance sont limitées à 30 jours** et conditionnées par la présentation de la carte patiente, la mise en place d'une contraception et la négativité du test de grossesse et que **la délivrance doit se faire au plus tard 7 jours après la prescription**.

► **5 mai 2021 (mise à jour le 3 juin 2021) : publication par l'ANSM des recommandations « Traitement de l'acné sévère : premières recommandations pour améliorer la sécurité d'utilisation de l'isotrétinoïne »<sup>23</sup>**

À la suite d'auditions de professionnels de santé et de patients, le Comité Scientifique Temporaire de l'ANSM créé pour renforcer l'information des patients et des professionnels de santé sur les risques associés à l'isotrétinoïne a émis plusieurs recommandations visant à mieux sécuriser l'utilisation de ce produit :

- prévoir **deux consultations avant toute instauration de traitement** (une consultation d'information, suivie d'une consultation de prescription),
- **en cas de contraception orale** (oestro-progestative ou progestative), **prescrire une contraception d'urgence et des préservatifs de façon systématique**,
- assurer un **suivi médical mensuel de tous les patients** (jusqu'à cette date, seules les jeunes filles et les femmes en âge d'avoir des enfants bénéficiaient d'une visite médicale mensuelle dans le cadre du plan de prévention des grossesses).
- rappel de la contraception recommandée dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne :
  - soit un dispositif intra-utérin ou un implant progestatif ;
  - soit deux (autres) méthodes de contraception complémentaires, telles que contraception orale (oestro-progestative ou progestative) et préservatif.

## 07.3 Autres données d'utilisation

► **Volume de ventes en France et en Europe<sup>24</sup>**

L'évolution des volumes de ventes annuels d'isotrétinoïne orale (par nombre de comprimés pour 1000 habitants) pour la période 2015-2019 est assez stable en France. En 2019, la France était le deuxième pays en Europe ayant le plus grand volume de vente pour un total de 350 comprimés (cp) pour 1000 habitants derrière l'Espagne (> 400 cp/1000hab) et devant le Royaume-Uni (≈ 300), l'Allemagne (≈ 290) et l'Italie (≈ 130).

► **Utilisation de l'isotrétinoïne orale en France entre 2010 et 2019**

<sup>23</sup> Communiqué ANSM 05/05/2021 actualisé le 03/06/2021. Traitement de l'acné sévère premières recommandations pour améliorer la sécurité d'utilisation de l'isotrétinoïne. Accessible sur le site : <https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-de-lacne-severe-premieres-recommandations-pour-ameliorer-la-securite-dutilisation-de-lisotretinoine>

<sup>24</sup> Source : IQVIA-Midas

En moyenne, il y a en France environ 126 000 utilisateurs par an de l'isotrétinoïne orale dont 76 000 correspondent à un début de traitement.

Entre 2010 et 2011, il y a une diminution de l'utilisation de l'isotrétinoïne puis une relative stabilité entre 2011 et 2019.

En appliquant une répartition selon l'âge et le sexe, en 2019, on note que sur l'ensemble des utilisateurs 48 % sont des hommes (59 419) et 52 % des femmes (63 161). Cette répartition est similaire dans le groupe correspondant aux instaurations de traitement. Concernant les femmes traitées, la répartition selon la tranche d'âge est également similaire entre l'ensemble des utilisateurs et ceux ayant débutés le traitement à savoir :

- femmes < 15 ans : 3 %
- femmes 15 à 19 ans : 30 %
- femmes 20 à 24 ans : 26 %
- femmes 25 à 29 ans : 16 %
- femmes 30 ans ou plus : 25 %

Si l'on regarde l'évolution du nombre d'utilisateurs selon le sexe et l'âge, on note une forte augmentation de l'utilisation entre 2011 et 2019 parmi les jeunes femmes par tranche d'âge :

- 15-19 ans : +49 % (+60 % pour l'instauration d'un traitement) ;
- 20-24 ans : +44 % (+ 52 % pour l'instauration d'un traitement) ;
- 25-29 ans : +21 %

Alors que chez les jeunes hommes, cette utilisation est en diminution :

- 15-19 ans : -22 % ;
- 20-24 ans : -24 % ;
- 25- 29 ans : -24 %.

## 07.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de cette réévaluation de l'ensemble des spécialités à base d'isotrétinoïne par voie orale ayant une AMM dans le traitement de l'acné sévère résistante aux traitements topiques et au corticoïdes oraux, aucune nouvelle donnée clinique n'a été déposée par les différents laboratoires par rapport au précédent examen de ces spécialités par la Commission de la Transparence.

### ► Au niveau européen

Les données de pharmacovigilance n'ont pas conduit à des modifications majeures au profil de tolérance de l'isotrétinoïne orale précédemment établi dans le traitement de l'acné sévère.

Une demande du PRAC a été effectuée auprès de tous les laboratoires titulaires d'une AMM de spécialités à base d'isotrétinoïne, afin d'obtenir des informations sur les cas de grossesses exposées à l'isotrétinoïne et les cas de troubles neurodéveloppementaux survenus chez des enfants exposés *in utero* à l'isotrétinoïne, rapportés entre le 7 mai 2019 et le 6 mai 2021. Aucune nouvelle information significative relative à ce risque n'a été identifiée.

Une procédure d'arbitrage européenne (EMA/H/A-31/1446) à l'initiative du Royaume-Uni a conduit l'EMA à réévaluer, au cours de la période juillet 2016-juin 2018, les risques importants identifiés associés à l'isotrétinoïne, incluant les événements de tératogénicité et les troubles neuropsychiatriques. L'objectif était de revoir les mesures de minimisation des risques en place pour les rétinoïdes oraux et topiques afin de garantir que les données disponibles et les risques associés aux événements indésirables tératogènes et aux troubles neuropsychiatriques soient traités de manière précise et cohérente dans les informations sur le produit.

**Le 21 juin 2018, l'EMA a conclu que :**

- **une mise à jour des mesures de prévention des grossesses lors de traitement par rétinoïdes était nécessaire ;**

- la mise en garde sur le risque de développement de troubles neuropsychiatriques (tels que dépression, anxiété et changements d'humeur) devait être renforcée lors de la prescription de rétinoïdes oraux.

L'EMA a également demandé la mise en place de 2 études de tolérance post-AMM (EUPAS32302 et EUPAS38096) visant à évaluer l'impact des mesures prises dans le cadre du PPG et la sensibilisation/connaissance/adhésion à ces mesures et dont les résultats seront disponibles en décembre 2022.

## ► A l'échelon français

L'ANSM a effectué des enquêtes nationales de pharmacovigilance sur l'isotrétinoïne :

- Une enquête concernant **les troubles neuropsychiatriques** depuis la commercialisation de l'isotrétinoïne jusqu'au 31 juillet 2020. Le CSP a conclu que le rôle de l'isotrétinoïne dans la survenue des effets neuropsychiatriques observés chez les patients acnéiques ne peut être exclu. Il a été proposé de dépister les risques individuels de dépression ou de suicide à l'aide d'échelle ou de questionnaire. Cette enquête a été clôturée le 8 mars 2021.
- Une sixième enquête concernant **l'exposition maternelle à l'isotrétinoïne pendant la grossesse**, portant sur la période du 1 janvier 2012 au 31 décembre 2019. Cette enquête a permis de constater qu'il persiste un **nombre non négligeable et stable de grossesses exposées à l'isotrétinoïne** en France, avec toutefois une diminution importante des grossesses débutant dans le mois suivant l'arrêt du traitement, des grossesses déjà en cours au début du traitement et des femmes sans contraception. En revanche, il a été observé une **augmentation de la proportion des grossesses débutant pendant le traitement (généralement en lien avec une mauvaise observance des contraceptifs oraux ou une inefficacité de la méthode contraceptive)**. Ces résultats de l'étude ont conduit à recommander **une prescription systématique de préservatifs et de contraception d'urgence en complément de la contraception en cours ou prescrite, dès l'instauration du traitement**.

Un rapport d'évaluation de l'ANSM datant de décembre 2020 **sur le risque neurodéveloppemental en l'absence de malformations à la naissance** indique que, même si les données cliniques sont peu nombreuses, les éléments expérimentaux et pharmacologiques disponibles sont suffisants pour considérer que le risque de troubles neurodéveloppementaux après exposition *in utero* à l'isotrétinoïne, avec ou sans malformation du système nerveux central, **est plausible**. Il n'est toutefois pas possible d'estimer le niveau de risque.

A la suite de cette 6<sup>e</sup> enquête nationale de pharmacovigilance et du rapport d'évaluation de décembre 2020 sur les troubles neurodéveloppementaux, l'ANSM a publié sur son site le 18 février 2021 des informations à destination des professionnels de santé et des patientes : « **Traitement contre l'acné sévère avec isotrétinoïne orale : l'ANSM informe d'un risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux en cas d'exposition pendant la grossesse** »<sup>22</sup>.

A la suite de la procédure d'arbitrage européen, l'ANSM, en collaboration avec les laboratoires titulaires d'AMM pour l'acitrétine, l'alitrétinoïne et l'isotrétinoïne, a adressé en décembre 2018 une **lettre aux professionnels de santé « Rétinoïdes : mise à jour des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques »** qui a été publiée sur le site de l'ANSM (27 décembre 2018)<sup>19</sup>.

L'ANSM a également publié sur son site :

- le 10 janvier 2019 une information sur « **Isotrétinoïne : mesures additionnelles de réduction du risque validées par l'ANSM et diffusées par les laboratoires exploitants le médicament**<sup>20</sup> » avec une mise à disposition des documents du programme de réduction des risques mis à jour et simplifiés.
- le 21 octobre 2020 (mise à jour le 30 mars 2021) des recommandations « **Traitement contre l'acné : règles de bon usage de l'isotrétinoïne pour limiter les risques** »<sup>21</sup>.

**L'ANSM a organisé une audition publique** le 02 mars 2021 concernant le renforcement de l'information des patients et des professionnels de santé sur les risques tératogènes et psychiatriques associés à l'isotrétinoïne. A l'issue de cette audition, le Comité Scientifique Permanent Reproduction-Grossesse-Allaitement de l'ANSM a émis en date du 12 mars 2021 des **propositions à titre consultatif portant sur le renforcement de la sécurité de la prescription, de la sécurité de la dispensation et de l'information des patients**.

L'ANSM a publié sur son site le 5 mai 2021 (mise à jour le 3 juin 2021) les recommandations émises par le CSP : « **Traitement de l'acné sévère : premières recommandations pour améliorer la sécurité d'utilisation de l'isotrétinoïne** »<sup>23</sup>.

En conclusion de ces différentes études et enquêtes, malgré les améliorations notées en ce qui concerne les grossesses exposées à l'isotrétinoïne, du fait de la diminution du nombre de grossesses débutées avant traitement ou 1 mois après le traitement et du nombre de femmes sans contraception, leur nombre reste stable et non négligeable et les grossesses débutées pendant le traitement (généralement en lien avec une mauvaise observance des contraceptifs oraux ou une inefficacité de la méthode contraceptive) ont augmenté depuis la précédente enquête. Les risques liés à l'exposition *in utero* et le risque de troubles psychiatriques sont actuellement encadrés par des mesures de minimisations du risque qui ont été une nouvelle fois renforcées. La réalisation de vidéos didactiques et courtes est également prévue en collaboration entre les laboratoires titulaires d'AMM et l'ANSM avec pour objectif d'améliorer encore l'accès aux informations à destination des patients concernés. De plus, l'efficacité de ces mesures est en cours d'évaluation au niveau européen, à travers deux études de tolérance post-AMM, dont les résultats sont attendus fin 2022. L'enquête française sur l'exposition à l'isotrétinoïne orale pendant la grossesse sera poursuivie.

## 08 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Selon les recommandations de la Société Française de Dermatologie actualisées en 2015, le choix du traitement va dépendre du stade de gravité de l'acné. Le score de gravité retenu par la SFD et la HAS est la classification en 6 grades dite Global Acne Evaluation (GEA)<sup>25,26,27</sup>.

L'arsenal médicamenteux comprend des traitements topiques et des traitements systémiques, associés à des soins d'hygiène adaptés.

En 1<sup>ère</sup> intention, un traitement d'attaque est prescrit pour une durée de 3 mois, dont l'objectif est d'obtenir une réduction importante ou une disparition des lésions et de prévenir la survenue de lésions cicatricielles. Après 3 mois, l'efficacité du traitement est réévaluée, en cas d'échec un traitement de 2<sup>e</sup> intention est instauré. Après rémission, le traitement local d'entretien doit être prolongé aussi longtemps que nécessaire afin d'éviter les rechutes.

Les principes du traitement d'attaque selon la sévérité (échelle GEA) sont les suivants :

- Acné très légère :
  - 1<sup>ère</sup> intention : traitement local par peroxyde de benzoyle ou rétinoïdes locaux
  - En cas d'échec à 3 mois : association des deux types de traitements locaux
- Acné légère :
  - 1<sup>ère</sup> intention : traitement local par peroxyde de benzoyle et rétinoïdes locaux
  - En cas d'échec à 3 mois : soit intensification du traitement de 1<sup>ère</sup> intention, soit traitement de 1<sup>ère</sup> intention associé à une cycline *per os*, soit rétinoïdes locaux ou acide azélaïque associés à une antibiothérapie locale
- Acné moyenne :
  - 1<sup>ère</sup> intention : traitement local par peroxyde de benzoyle et rétinoïdes locaux, associé ou non à une cycline *per os*
  - En cas d'échec à 3 mois : isotrétinoïne *per os* (dose d'attaque  $\geq 0,5$  mg/kg/jour et jusqu'à une dose cumulée de 120 à 150 mg/kg)
- Acné sévère :
  - 1<sup>ère</sup> intention : traitement local par peroxyde de benzoyle et rétinoïdes locaux, associé à une cycline *per os*.  
En cas de risque cicatriciel important ou de récurrence rapide, possibilité de débiter l'isotrétinoïne *per os* en monothérapie avant 3 mois.
  - En cas d'échec à 3 mois : isotrétinoïne *per os* (dose d'attaque  $\geq 0,5$  mg/kg/jour et jusqu'à une dose cumulée de 120 à 150 mg/kg).

<sup>25</sup> Traitement de l'acné par voie locale et générale. ANSM. Recommandations de bonne pratique : Traitement de l'acné par voie locale et générale. Mai 2008 [www.ansm.fr](http://www.ansm.fr), Publications/Recommandations/Médicaments

<sup>26</sup> Recommandations de la Société Française de Dermatologie (juin 2015) : [www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html/](http://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html/)

<sup>27</sup> [Algorithme de recommandations de prise en charge de l'acné, Centre de Preuves en Dermatologie \(sfdermato.org\)](http://www.sfdermato.org)

- Acné très sévère : isotrétinoïne *per os* (dose d'attaque  $\geq 0,5$  mg/kg/jour et jusqu'à une dose cumulée de 120 à 150 mg/kg)

### **Place des médicaments oraux à base d'isotrétinoïne dans la stratégie thérapeutique**

Les spécialités à base d'isotrétinoïne par voie orale (ACNETRAIT, CONTRACNE, CURACNE et PROCUTA) conservent leur place dans le traitement des acnés sévères (telles que l'acné nodulaire, l'acné conglobata ou l'acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique (pendant 3 mois, avec une bonne observance) comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

**En raison des effets indésirables observés sous isotrétinoïne, et en particulier en raison du risque tératogène, il est fondamental que les recommandations associées à sa prescription soient respectées (cf. RCP, PPG et PGR).**

**L'usage de ce médicament est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes (cf. RCP).**

## **09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

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

### **09.1 Service Médical Rendu**

► L'acné n'est pas une maladie grave mais dans ses formes sévères, elle peut avoir un retentissement important tant psychologique que sur la qualité de vie, et entraîner fréquemment des cicatrices définitives.

► Les spécialités orales à base d'isotrétinoïne (ACNETRAIT, CONTRACNE, CURACNE et PROCUTA) entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

► L'efficacité de l'isotrétinoïne est importante. Les effets indésirables sont nombreux et fréquents, les plus sévères sont l'effet tératogène et le risque suicidaire nécessitant de nombreuses mesures de minimisation des risques avec notamment un Plan de prévention des grossesses. Malgré le renforcement de ces mesures au fil des années, le nombre de grossesses sous isotrétinoïne reste stable et non négligeable et le nombre de grossesses débutées au cours du traitement a augmenté depuis la précédente enquête (voir avis de la commission de la Transparence du 8 février 2017<sup>28</sup>). Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans l'acné sévère est modéré.

► Il existe plusieurs alternatives à base d'isotrétinoïne administrée par voie orale.

► Les spécialités à base d'isotrétinoïne conservent leur place dans le traitement des acnés sévères (telles que l'acné nodulaire, l'acné conglobata ou l'acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives), dans les formes sévères résistantes à des cures appropriées de traitement classique (pendant 3 mois, avec une bonne observance) comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie du fait d'un fort impact sur la qualité de vie et de sa forte prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu de :

<sup>28</sup> [PROCUTA\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15868 \(has-sante.fr\)](#)

- l'efficacité importante mais d'une tolérance comportant des risques importants, notamment la tératogénicité, et un risque suicidaire plausible,
- l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie,
- un impact négatif sur le parcours de soin ou de vie du patient compte tenu des nombreuses mesures de prévention et de surveillance mentionnées dans le Plan de prévention des grossesses, notamment des visites mensuelles pour tous les patients (prescription limitée à 30 jours), et spécifiquement pour les femmes en âge de procréer, des tests de grossesses mensuels, et la nécessité d'une contraception renforcée,

les spécialités orales à base d'isotrétinoïne (ACNETRAIT, CONTRACNE, CURACNE et PROCUTA) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. Un impact négatif de ces spécialités sur la santé publique ne peut pas être exclu.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités orales à base d'isotrétinoïne (ACNETRAIT, CONTRACNE, CURACNE et PROCUTA) est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

## 09.3 Population cible

La population cible est celle correspondant aux indications de l'AMM de ces spécialités et n'est pas susceptible d'être modifiée.

# 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► Conditionnements

Le conditionnement en boîte de 30 capsules molles pour chacune des spécialités et des dosages est adapté aux conditions de prescription selon les indications de l'AMM, la posologie et la durée de traitement.

A noter que, le conditionnement de 30 capsules molles permet un mois de traitement ce qui est conforme au Programme de prévention des grossesses, puisque la délivrance est limitée à un mois de traitement, subordonnée pour les femmes en âge de procréer à une nouvelle prescription conditionnée au résultat négatif d'un test de grossesse, réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription.

### ACNETRAIT (isotrétinoïne)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 21/09/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<p><u>ACNETRAIT 5 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 390 522 7 4)</p> <p><u>ACNETRAIT 10 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 361 147 7 7)</p> <p><u>ACNETRAIT 20 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 361 148 3 8)</p> <p><u>ACNETRAIT 40 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 397 631 6 3)</p>
Demandeur	ARROW GENERIQUES
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>Date initiale (procédure nationale) :</p> <p>ISOTRETINOINE ACNETRAIT 5 mg, capsule molle - 20/11/2008 ISOTRETINOINE ACNETRAIT 10 mg, capsule molle - 28/12/2001 ISOTRETINOINE ACNETRAIT 20 mg, capsule molle - 28/12/2001 ISOTRETINOINE ACNETRAIT 40 mg, capsule molle - 25/11/2009</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <p><b>24/08/2015</b> : Mise à jour de la rubrique 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 et 4.8 du RCP et correspondantes pour rendre le test de grossesse obligatoire</p> <p><b>08/06/2017</b> : Introduction des obligations et conditions liées à l'AMM, y compris le Plan de gestion de risque (PGR)</p> <p><b>29/08/2018</b> : Mise à jour des rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 et 5.2 du RCP et section correspondante dans la notice + annexe II faisant suite à la procédure d'arbitrage européen (article 31)</p> <p><b>08/04/2019</b> : Mise à jour de la rubrique 4.8 et section correspondante dans la notice faisant suite à la réévaluation par l'EMA dans le cadre des articles 45/46.</p> <p><b>12/03/2020</b> : Mise à jour de la rubrique 4.8 et section correspondante dans la notice faisant suite à la réévaluation dans le cadre des articles 45/46.</p> <p><b>15/12/2020</b> : Mise à jour du Plan de gestion des Risques (PGR)</p> <p><b>Plan de gestion des risques comportant le Programme de prévention de la grossesse (voir en annexe).</b></p> <p><b>Mise en place de deux études de tolérance post-AMM (PASS) pour les rétinoïdes oraux dans l'UE :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'étude <b>EUPAS32302</b> qui est en cours et dont les résultats sont attendu en juin 2022, pour évaluer les changements dans les pratiques de prescription et de suivi suite à la mise à jour du PPG chez les femmes en âge de procréer recevant des prescriptions de rétinoïdes oraux, acitrétine, alitrétinoïne ou isotrétinoïne, entre les périodes pré- et post-implémentation ;</li> <li>- l'étude <b>EUPAS38096</b> qui est en cours et dont les résultats sont attendus en avril 2022. Elle consiste en une enquête auprès des patients et des prescripteurs, pour évaluer l'efficacité des mesures visant à étudier la sensibilisation, la connaissance et l'adhésion aux mesures de minimisation des risques (MARR) du PPG pour les rétinoïdes oraux.</li> </ul>

<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	<p>Liste I</p> <p>Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint.</p> <p><u>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</u></p> <p>Pour les femmes en âge de procréer (<b><u>voir le Programme de Prévention de la Grossesse en annexe</u></b>) :</p> <p>Plan de gestion des risques comportant le programme de prévention de la grossesse (voir en annexe).</p>
<b>Code ATC</b>	D10BA01

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

## ■ CONTRACNE (isotrétinoïne)

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen et d'adoption : 21/09/2022
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<p><u>CONTRACNE Gé 5 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 382 601 9 9)</p> <p><u>CONTRACNE Gé 10 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 358 120 4 9)</p> <p><u>CONTRACNE Gé 20 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 358 116 7 7)</p> <p><u>CONTRACNE 40 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 367 884 3 5)</p>
<b>Demandeur</b>	LABORATOIRES BAILLEUL
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	<p>Date initiale (procédure nationale) :</p> <p>CONTRACNE Gé 5 mg, capsule molle - 21/11/2007 CONTRACNE Gé 10 mg, capsule molle - 28/12/2001 CONTRACNE Gé 20 mg, capsule molle - 28/12/2001 CONTRACNE 40 mg, capsule molle - 17/02/2005</p> <p><u>Date des rectificatifs et teneur :</u></p> <p><b>20/04/2015</b> : Mise à jour de la rubrique 4.2 du RCP et correspondantes pour rendre obligatoire la prescription initiale par un dermatologue et les renouvellements non restreints.</p> <p><b>01/07/2015</b> : Transfert de titulaire (Laboratoires Bailleul France → Laboratoires Bailleul Luxembourg).</p> <p><b>24/08/2015</b> : Mise à jour des rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 et 4.8 du RCP et des correspondantes dans la notice.</p> <p><b>04/12/2017</b> : Ajout dans les effets indésirables du dysfonctionnement sexuel, y compris dysfonctionnement érectile et baisse de la libido.</p> <p><b>21/12/2018</b> : Mise à jour des rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 et 5.2 du RCP et des correspondantes dans la notice + annexe II faisant suite à la procédure d'arbitrage européen (article 31)</p> <p><b>09/04/2019</b> : Mise à jour de la rubrique 4.8 et section correspondante dans la notice faisant suite à la réévaluation par l'EMA dans le cadre des articles 45/46 + ajout dans les effets indésirables de la gynécomastie.</p> <p><b>20/03/2020</b> : Ajout dans les effets indésirables de la sécheresse vulvo-vaginale.</p>

	<p><b>Plan de gestion des risques comportant le Programme de prévention de la grossesse (voir en annexe).</b></p> <p><b>Mise en place de deux études de tolérance post-AMM (PASS) pour les rétinoïdes oraux dans l'UE :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'étude <b>EUPAS32302</b> qui est en cours et dont les résultats sont attendu en juin 2022, pour évaluer les changements dans les pratiques de prescription et de suivi suite à la mise à jour du PPG chez les femmes en âge de procréer recevant des prescriptions de rétinoïdes oraux, acitrétine, alitrétinoïne ou isotrétinoïne, entre les périodes pré- et post-implémentation ;</li> <li>- l'étude <b>EUPAS38096</b> qui est en cours et dont les résultats sont attendus en avril 2022. Elle consiste en une enquête auprès des patients et des prescripteurs, pour évaluer l'efficacité des mesures visant à étudier la sensibilisation, la connaissance et l'adhésion aux mesures de minimisation des risques (MARR) du PPG pour les rétinoïdes oraux.</li> </ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint.</p> <p><u>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</u></p> <p>Pour les femmes en âge de procréer (<b><u>voir Programme de Prévention de la Grossesse en annexe</u></b>) :</p> <p>Plan de gestion des risques comportant le programme de prévention de la grossesse (voir en annexe).</p>
Code ATC	D10BA01

## ■ CURACNE (isotrétinoïne)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 21/09/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<p><u>CURACNE Gé 5 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 358 125 6 8)</p> <p><u>CURACNE Gé 10 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 358 131 6 9)</p> <p><u>CURACNE Gé 20 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 358 136 8 8)</p> <p><u>CURACNE 40 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 367 603 4 9)</p>
Demandeur	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>Date initiale (procédure nationale) :</p> <p>CURACNE Gé 5 mg, capsule molle - 28/12/2001 CURACNE Gé 10 mg, capsule molle - 28/12/2001 CURACNE Gé 20 mg, capsule molle - 28/12/2001 CURACNE 40 mg, capsule molle - 18/01/2005</p> <p><u>Date des rectificatifs et teneur :</u> <b>20/10/2015</b> : Mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP et correspondantes pour rendre le test de grossesse obligatoire</p>

	<p><b>29/01/2018</b> : Mise à jour des rubriques 4.4 et 4.8 du RCP et des correspondantes dans la notice et ajout dans les effets indésirables du dysfonctionnement sexuel, y compris dysfonctionnement érectile et baisse de la libido.</p> <p><b>09/05/2019</b> : Ajout dans les effets indésirables de gynécomastie</p> <p><b>15/06/2020</b> : Ajout dans les effets indésirables de sécheresse vulvo-vaginale</p> <p><b>Plan de gestion des risques comportant le Programme de prévention de la grossesse (voir en annexe).</b></p> <p><b>Mise en place de deux études de tolérance post-AMM (PASS) pour les rétinoïdes oraux dans l'UE :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'étude <b>EUPAS32302</b> qui est en cours et dont les résultats sont attendu en juin 2022, pour évaluer les changements dans les pratiques de prescription et de suivi suite à la mise à jour du PPG chez les femmes en âge de procréer recevant des prescriptions de rétinoïdes oraux, acitrétine, alitrétinoïne ou isotrétinoïne, entre les périodes pré- et post-implémentation ;</li> <li>- l'étude <b>EUPAS38096</b> qui est en cours et dont les résultats sont attendus en avril 2022. Elle consiste en une enquête auprès des patients et des prescripteurs, pour évaluer l'efficacité des mesures visant à étudier la sensibilisation, la connaissance et l'adhésion aux mesures de minimisation des risques (MARR) du PPG pour les rétinoïdes oraux.</li> </ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint.</p> <p><u>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</u></p> <p>Pour les femmes en âge de procréer (<u>voir le Programme de Prévention de la Grossesse en annexe</u>)</p> <p>Plan de gestion des risques comportant le programme de prévention de la grossesse (voir en annexe).</p>
Code ATC	D10BA01

## PROCUTA (isotrétinoïne)

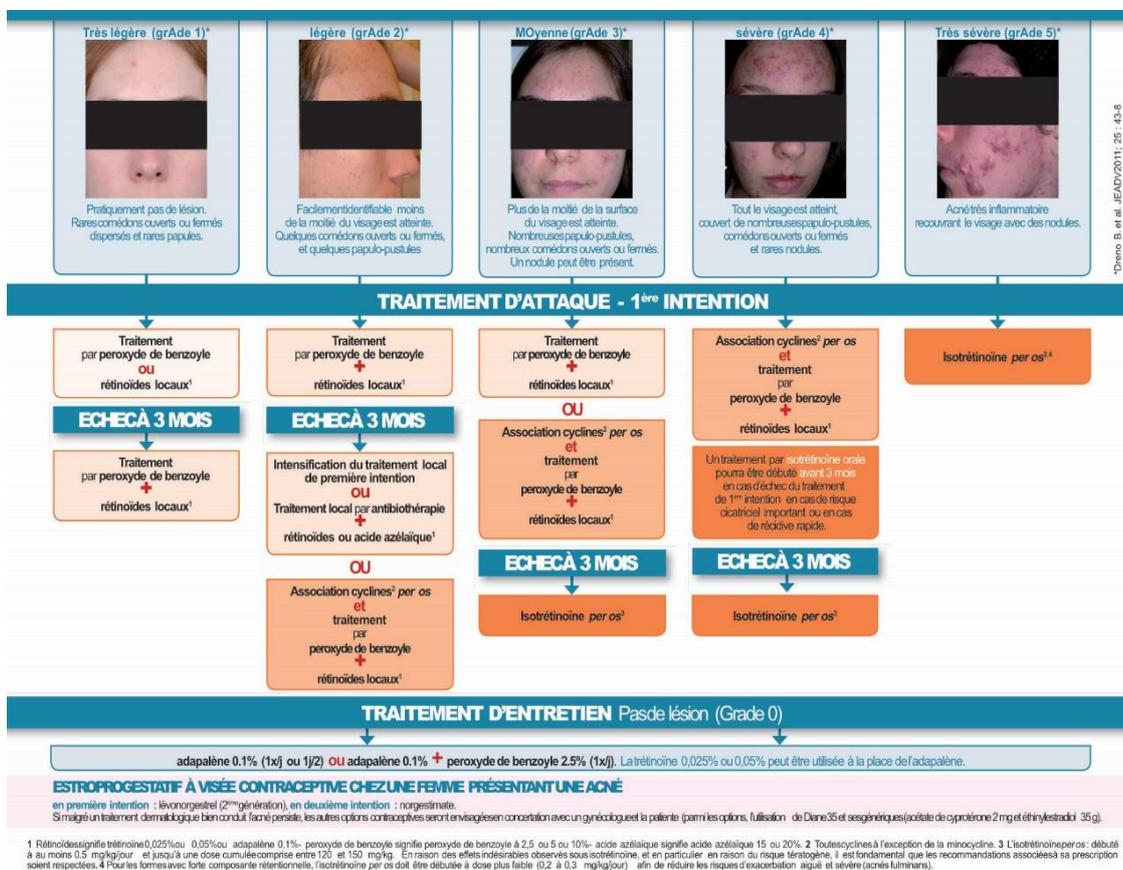
Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 21/09/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<p><u>PROCUTA 5 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 357 840 3 2)</p> <p><u>PROCUTA 10 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 357 838 9 9)</p> <p><u>PROCUTA 20 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 357 836 6 0)</p> <p><u>PROCUTA 40 mg, capsule molle</u> 30 capsules sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 367 880 8 4)</p>
Demandeur	LABORATOIRES EXPANSCIENCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>Date initiale (procédure nationale) :</p> <p>PROCUTA 5 mg, capsule molle - 28/12/2001</p> <p>PROCUTA 10 mg, capsule molle - 28/12/2001</p> <p>PROCUTA 20 mg, capsule molle - 28/12/2001</p> <p>PROCUTA 40 mg, capsule molle - 25/01/2005</p>

	<p><u>Date des rectificatifs et teneur :</u>  <b>14/12/2017</b> : Ajout dans les effets indésirables du dysfonctionnement sexuel, y compris dysfonctionnement érectile et baisse de la libido.  <b>29/08/2018</b> : Mise à jour des rubriques 4.2, 4.8 du RCP et section correspondante dans la notice + annexe II faisant suite à la procédure d'arbitrage européen (article 31)  <b>15/04/2019</b> : Ajout dans les effets indésirables de gynécomastie avec une fréquence indéterminée  <b>15/04/2020</b> : Ajout dans les effets indésirables de sécheresse vulvo-vaginale avec une fréquence indéterminée</p> <p><b>Plan de gestion des risques comportant le Programme de prévention de la grossesse (voir en annexe).</b></p> <p><b>Mise en place de deux études de tolérance post-AMM (PASS) pour les rétinoïdes oraux dans l'UE :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'étude <b>EUPAS32302</b> qui est en cours et dont les résultats sont attendu en juin 2022, pour évaluer les changements dans les pratiques de prescription et de suivi suite à la mise à jour du PPG chez les femmes en âge de procréer recevant des prescriptions de rétinoïdes oraux, acitrétine, alitrétinoïne ou isotrétinoïne, entre les périodes pré- et post-implémentation ;</li> <li>- l'étude <b>EUPAS38096</b> qui est en cours et dont les résultats sont attendus en avril 2022. Elle consiste en une enquête auprès des patients et des prescripteurs, pour évaluer l'efficacité des mesures visant à étudier la sensibilisation, la connaissance et l'adhésion aux mesures de minimisation des risques (MARR) du PPG pour les rétinoïdes oraux.</li> </ul>
<p><b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b></p>	<p>Liste I.</p> <p>Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint.</p> <p><u>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</u></p> <p>Pour les femmes en âge de procréer (<b><u>voir le Programme de prévention des Grossesses en annexe</u></b>).</p>
<p><b>Code ATC</b></p>	<p>D10BA01</p>

## Annexe 1 : Description des grades de l'échelle GEA (Global Acne Evaluation) de sévérité de l'acné

0	Pas de lésion	Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents
1	Pratiquement pas de lésion	Rares comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules
2	Légère	Facilement identifiable ; moins de la moitié du visage est atteinte. Quelques comédons ouverts ou fermés, et quelques papulo-pustules
3	Moyenne	Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte. Nombreuses papulopustules. Nombreux comédons ouverts ou fermés. Un nodule peut être présent
4	Sévère	Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulo-pustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules
5	Très sévère	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules

## Annexe 2 : Algorithme des recommandations de traitement dans l'acné de la SFD (2015)



► **Annexe 3 : Plan de gestion des risques comportant le plan de prévention des grossesses commun à toutes les spécialités à base d'isotrétinoïne par voie orale**

- Courrier de liaison entre le dermatologue initiateur du traitement et le(s) professionnel(s) de santé concerné(s) par la prescription de son patient sur les risques et le suivi biologique d'un traitement par isotrétinoïne
- Formulaire d'accord de soins et de contraception pour les Patientes
- Brochure d'information destinée aux hommes et aux femmes traités par isotrétinoïne orale
- Brochure sur la contraception pour les patientes
- Guide du médecin pour la prescription de l'isotrétinoïne orale (incluant la liste des points à vérifier pour la prescription)
- Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale
- Carte-patiente

► **Annexe 4 : Programme de prévention des grossesses commun à toutes les spécialités d'isotrétinoïne par voie orale**

- la prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un carnet-patiente 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-patiente ;
- 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-patiente :
  - lors de la première prescription
    - 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 ;
    - évaluation du niveau de compréhension de la patiente ;
  - date du test de grossesse (hCG plasmatiques).
  - lors des prescriptions suivantes
    - poursuite d'une contraception efficace ;
    - évaluation du niveau de compréhension de la patiente ;
    - date du test de grossesse (hCG plasmatiques).
- la date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet-patiente.