

Réponse à la demande complémentaire concernant :
-L'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités
à base d'isotrétinoïne et aux troubles psychiatriques
et
-Le 6^{eme} suivi national isotrétinoïne et grossesse

Curacne® (isotrétinoïne)

Pierre Fabre Dermatologie – France

Auteur : Corporate Vigilances Direction – Pierre Fabre

Date : Médicament 19-Fév-2021

Table des matières

Abréviations	3
1. Introduction	4
2. Contexte	4
3. Propositions d'amélioration de la communication sur les risques tératogènes et des troubles psychiatriques.	6

Abréviations

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
PF	Pierre Fabre
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit

1. Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a initié 2 suivis/enquêtes concernant la molécule isotrétinoïne :

- Une enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités à base d'isotrétinoïne relative aux troubles psychiatriques, initiée le 15 octobre 2020.
- Un 6^{ème} suivi national isotrétinoïne et grossesse, initié le 29 septembre 2020.

Dans ce cadre, des éléments incluant des données de pharmacovigilance et bibliographiques ont été fournis par Pierre Fabre (PF) à la demande de l'ANSM.

Les deux rapports d'enquête de pharmacovigilance anonymisés sur les survenues de grossesses sous isotrétinoïne (Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours) et sur les troubles psychiatriques (CRPV de Marseille) ont été présentés lors d'un Comité scientifique Permanent ad'hoc « isotrétinoïne » le 26 janvier 2021.

Un comité scientifique temporaire se réunira le 02 mars 2021. Les parties prenantes, notamment les sociétés savantes et les associations de patients concernées par l'isotrétinoïne seront auditionnées. L'objectif de l'ANSM est de disposer, à l'issue de ce comité, de propositions permettant d'améliorer la communication sur les risques identifiés dans les documents de réductions du risque (téatogène, de troubles psychiatriques). **Dans ce cadre, l'ANSM a demandé aux laboratoires détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché d'isotrétinoïne en France de faire part de leurs propositions d'amélioration sur la communication de ces risques.**

2. Contexte

Les risques téatogènes et de troubles psychiatriques ont fait l'objet de plusieurs suivis ou enquêtes ainsi que d'une attention particulière en pharmacovigilance depuis une vingtaine d'années menant à différentes actions de réductions de ces risques (telles que des mises à jour du résumé des caractéristiques du produit (RCP)/de la notice patient, des communications ainsi que des documents éducationnels destinés aux professionnels de santé et aux patients).

Les dernières mises à jour de ces mesures de minimisation de risques ont fait suite à la réévaluation Européenne débutée en juillet 2016 : le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) avait initié un article 31 de la Directive 2001/83/EC afin d'évaluer l'efficacité de ces mesures de réduction des risques pour les rétinoïdes par voie topique ou orale. A l'issue de cet arbitrage, qui s'est terminé en juin 2018, les actions suivantes ont été menées :

- Mise à jour des informations du RCP et de la notice patient, incluant une harmonisation des mises en garde et précautions d'emploi des rétinoïdes oraux isotrétinoïne, alitrétinoïne et acitrétine. Cette mise à jour incluait en particulier un renforcement concernant :
 - L'utilisation **d'une méthode de contraception hautement efficace ou de 2 méthodes contraceptives efficaces.**
 - Le suivi de l'état psychiatrique du patient afin de détecter d'éventuels signes de dépression.
- Mise à jour des documents éducationnels qui ont été mis à disposition par voie électronique *via* un QR code inclus dans les notices à destination des patients. A ce jour, les documents de réduction des risques validés par l'ANSM et distribués par les laboratoires sont :
 - Une carte patiente incluant un tableau de suivi du plan de prévention grossesse ainsi qu'un formulaire d'accord de soin pour les patientes en âge de procréer.
 - Une brochure destinée aux patients et patientes : informant sur les risques tératogènes, de troubles psychiatriques, du métabolisme lipidique et des risques hépatiques.
 - Un guide médecin : décrivant notamment les mesures de réduction des risques tératogènes, de troubles psychiatriques, du métabolisme lipidique et des risques hépatiques. Ce guide inclut une ordonnance de suivi biologique ainsi que des courriers de liaison entre le dermatologue et le médecin généraliste pour les patients (hommes et femmes) et ainsi que des courriers de liaison entre le dermatologue et le gynécologue pour les patientes
 - Un guide pharmacien décrivant les mesures de réduction des risques tératogènes, de troubles psychiatriques, du métabolisme lipidique et des risques hépatiques.

Une communication a été réalisée auprès des professionnels de santé afin de les informer de ces changements en décembre 2018. Cette communication a été envoyée à l'ensemble des professionnels de santé pouvant être impliqués dans la prise en charge de patients traités par des rétinoïdes (dermatologues mais également médecins généralistes, gynécologues, obstétriciens, psychiatres, pharmaciens d'officine et hospitaliers etc...)

De plus, l'agence européenne du médicament a requis la mise en place de 2 études de sécurité post-autorisation de mise sur le marché afin de mesurer l'efficacité des nouvelles mesures de minimisation du risque tératogène :

- Une étude concernant l'utilisation du médicament (catégorie 1) afin d'analyser et comparer le respect de l'application du plan de prévention de grossesse avant (de juillet 2014 à décembre 2018) et après mise à jour des outils de minimisation (de janvier 2019 à décembre 2020). Cette étude est actuellement en cours. Le rapport final sera transmis à l'agence européenne du médicament en décembre 2022.
- Une enquête (catégorie 3) afin de fournir des informations complémentaires sur la prise de conscience et l'adhérence des patients et des prescripteurs au plan de prévention de grossesse et aux outils de minimisation du risque. Cette étude a été approuvée par les autorités de santé mais n'est pas encore commencée à ce jour. La collecte des données est prévue entre le 1^{er} et le 3^{eme} trimestre 2021. Le rapport final est prévu pour le premier trimestre 2022.

Ces études sont conduites dans plusieurs pays Européens dont la France et sont communes aux rétinoïdes oraux isotrétinoïne, alitrétinoïne et acitrétine enregistrés en Europe.

3. Propositions d'amélioration de la communication sur les risques tératogènes et des troubles psychiatriques.

Au vu des éléments de contexte décrits ci-dessus, le laboratoire PF propose :

1. Dans un premier temps, d'attendre les résultats des deux études de sécurité post-autorisation de mise sur le marché avant une éventuelle mise à jour des outils de minimisation afin :
 - De ne pas engendrer de biais sur les résultats de ces études. En effet, une modification des outils de minimisation avant la fin de ces études aurait un impact sur l'interprétabilité des résultats. Ceci plus particulièrement pour l'enquête qui n'a pas encore débuté et dont le protocole a été approuvé récemment.
 - D'optimiser une éventuelle mise à jour future en prenant en compte les résultats des études qui pourraient mettre en évidence d'éventuelles autres voies d'améliorations de la minimisation du risque tératogène.
2. Dans un second temps, en fonction des résultats de ces 2 études, plusieurs options pourraient être envisagées telles que :
 - La mise à jour des outils éducationnels afin de les focaliser sur les risques tératogènes et psychiatriques. Il pourrait être envisagé de retirer les risques du métabolisme lipidique et hépatiques des outils de minimisation. Ces 2 derniers risques sont déjà adressés de manière adéquate et suffisante dans le RCP. Cette modification permettrait :
 - De simplifier le contenu des documents pour ne transmettre que les messages clés qui y figurent déjà en mettant l'accent sur les éléments faisant défaut tels que, la nécessité d'associer 2 méthodes de contraception efficaces et ce jusqu'au 1 mois après l'arrêt du traitement qui pourrait être mise davantage en exergue.
 - Renforcer le message sur l'interrogatoire des antécédents psychiatriques et la sensibilisation sur les céphalées, troubles de la mémoire et de la concentration, qui selon le rapport d'expertise du CRPV, peuvent contribuer au décrochage scolaire, à la perte de l'estime de soi et de la confiance en soi et contribuer à l'émergence de troubles psychiatriques. Un message sur les effets musculosquelettiques, qui sont, selon le rapport d'expertise du CRPV, très mal supportés par les adolescents, pourrait également y être ajouté. Ces messages pourraient être transmis et/ou renforcés notamment *via* le courrier de liaison entre la patiente et le généraliste.
 - L'utilisation d'outils digitaux pourrait également favoriser l'accès à l'information par la cible de patients traités avec l'isotrétinoïne. Il pourrait être envisagé, par exemple l'utilisation d'un court film vidéo explicatif avec un langage compréhensible et familier aux adolescents. Ce film

pourrait par exemple être disponible *via* le QR code déjà présent dans la notice. Vous trouverez, via le lien internet ci-dessous, un exemple de vidéo réalisés par des Dermatologues experts et qui a été testée aux Etats unis lors d'une étude pour améliorer la compréhension des risques associés à l'isotrétinoïne pour les patients traités avec Accutane (isotrétinoïne) :

<https://www.youtube.com/watch?v=kGL77TPrJOU&t=>

Une autre option pourrait également être l'utilisation d'une application digitale.

Ces propositions seraient à adapter en fonction des résultats à venir des études.