

Numero unique de document : GT102013013

Date document ~~GT 102013013~~

Direction : INFHEP

Pôle : Dermatologie, hépato-gastro-entérologie et maladies métaboliques rares

Personne en charge : Pascale MAISONNEUVE

Médicaments de dermatologie - GT 10201301

Séance du 23/05/2013 de 14 :30 à 17:40 en salle 3

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent		Absent /excusé		Copie
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ALLAIN-VEYRAC Gwenaëlle	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BEANI Jean-Claude	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BEDANE Christophe	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FLAGEUL Béatrice	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GAILLARD D'ANDEL Thierry	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
JEAN PASTOR Marie-Josèphe	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
JOACHIM Camille	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
REYNAUD MENDEL Béatrix	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DERACHE Virginie	assistante du pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DHANANI Alban	directeur adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUMARCET Nathalie	chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GILLES Carole	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LE BONHEUR Nivéditha	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LOPES Sabrina	assistante de direction	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MAISONNEUVE Pascale	président/directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RAGUIDEAU Fanny	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SOLE Elodie	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ZUREIK Mahmoud	chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Présentations générales des règles de fonctionnement et de la direction INFHEP	PM / AD	Pour information	non	non
1.2	Présentation du règlement intérieur	PM / AD	Pour information	non	non

2.	Dossiers thématiques				
2.1	Sans objet				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	Soriatane	ES/FR/NLB	Pour discussion	Non	non
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	Diane	NLB / NDK	Pour information	Non	non
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Nom du dossier SORIATANE	Soriatane. Etude de cohorte sur le respect des conditions de prescription et de délivrance
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	Soriatane 10 mg NL15451/ Soriatane 25 mg NL15452
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	Fanny RAGUIDEAU / Nivéditha LE BONHEUR / Elodie SOLE
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	15 :45 à 17 :00

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

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

Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>
<Arguments : champ texte>	

Références documentaires

Présentation de la problématique

L'acitrétine est un rétinoïde aromatique de synthèse de 2^{ème} génération indiqué pour les formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvothérapie, pour des dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation (telles que les ichtyoses graves, certaines kératodermies palmoplantaires, la maladie de Darier, ...) et pour des formes sévères de lichen-plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Comme tous les rétinoïdes systémiques, l'acitrétine est un puissant tératogène. Un minimum de 2 mois est nécessaire pour l'élimination complète de l'acitrétine et de son métabolite. Cependant, en présence d'alcool l'acitrétine se métabolise en étrétinate, qui s'accumule dans les tissus adipeux et possède ainsi une longue demi-vie d'élimination, justifiant le délai de 2 ans retrouvé dans les recommandations de contraception.

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par l'acitrétine ne peut être envisagé que sous certaines conditions de prescription et de délivrance (CPD), renforcées en mars 2012 afin de les aligner avec celles en vigueur pour les autres rétinoïdes (isotrétinoïne et alitrétinoïne) comprenant notamment d'un Programme de Prévention des grossesses (opposable depuis le 1^{er} octobre 2012).

Ainsi la prescription est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse (hCG plasmatique), qui doit être réalisé tous les mois (tous les deux mois avant mars 2012), dans les 3 jours précédant la prescription. La patiente devra réaliser un test de grossesse 2 mois après l'arrêt du traitement puis régulièrement aux dates convenues avec le médecin pendant 2 ans suivant la prise de la dernière dose pour exclure une grossesse. La prescription doit s'accompagner d'une contraception efficace sans interruption qui devra être mise en place de puis au moins un mois avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et pendant les 2 ans suivant son arrêt.

Le programme de prévention des grossesses, en vigueur depuis octobre 2012, comprend un carnet-patient de liaison entre les différents intervenants : la patiente, le médecin et le pharmacien. Ainsi, avant la première prescription le médecin doit recueillir l'accord de soins et de contraception écrit et signé par la patiente et lui remettre le carnet-patient complété mentionnant notamment la mise en place d'une contraception, et la date et le résultat du test de grossesse. La patiente doit présenter son carnet-patient à chaque consultation et lors de chaque délivrance de médicament. La délivrance ne pourra se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires figurent dans le carnet-patient. La date de délivrance devra y être reportée par le pharmacien.

Afin de mesurer le niveau de suivi de ces recommandations, une étude de cohorte sur la base de données de l'Assurance Maladie à partir des données de remboursement des patientes en âge de procréer traitées par acitrétine a été mise en place.

La méthodologie de l'étude a été établie conjointement entre le département d'études en santé publique de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) et le pôle épidémiologie des produits de santé de l'ANSM.

L'objectif principal de l'étude était de décrire les conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine d'une part en mesurant la fréquence des tests de grossesse à l'instauration, au cours du traitement et après l'arrêt et d'autre part en estimant le nombre de grossesses survenant au cours du traitement ou après l'arrêt.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : être une femme âgée de 15 à 49 ans à l'instauration du traitement entre 2007 et 2012 (absence de délivrance d'acitrétine dans les 12 mois glissant précédents), avoir au moins deux délivrances d'acitrétine ou une seule délivrance d'acitrétine et un autre élément en faveur d'un traitement de psoriasis/lichen plan.

Egalement afin d'éliminer les cas de changement d'identifiant dans le SNIIRAM, l'étude a été restreinte aux femmes ayant eu au moins une consommation de soin (quel que soit le type de soin) entre les mois M-7 et M-12 précédant la première délivrance d'acitrétine. De plus, les femmes ayant une stérilité avérée à l'inclusion ont été exclues.

Les tests de grossesse (beta HCG plasmatique) ont été identifiés à partir des codes de la nomenclature des actes de la biologie médicale disponibles dans le SNIIRAM. Les grossesses ont été identifiées à partir des données d'hospitalisation du PMSI (diagnostique en lien avec une grossesse) et du SNIIRAM (actes médicaux d'interruption de grossesse et forfaits IVG médicamenteuses).

Les critères de fin de suivi ou de sortie de la cohorte ont été fixés à la première d'une des conditions suivantes

- le décès ;
- une intervention chirurgicale entraînant une stérilité de fait : hystérectomie ou ovariectomie ;
- âge de la patiente atteignant 50 ans ;
- absence de recours à tous soins depuis plus de six mois ;
- au plus tard deux ans après l'arrêt de l'acitrétine ;
- au 30 septembre 2012.

Ainsi 7406 femmes de 15 à 49 ans ont été incluses dans l'étude, correspondant à 165 119 personnes-mois à risque de tératogénicité (pendant le traitement et après l'arrêt). L'âge moyen était de 39,5 ans (écart-type de 8,3 ans). 34% des femmes (2535) n'avaient qu'une seule délivrance d'acitrétine sur la période étudiée.

Tests de grossesse

A l'instauration du traitement, 11% des femmes avaient réalisé un test de grossesse dans les 3 jours précédents la délivrance (conformément aux recommandations en vigueur avant mars 2012). La fréquence passait à 21% quand le délai de tolérance de réalisation du test était augmenté à 10 jours avant la délivrance jusque 3 jours après la délivrance. Le taux de réalisation du test de grossesse était peu différent entre les différentes classes d'âge, à l'exception des 45-49 ans qui avaient une fréquence de réalisation du test de grossesse de 14% (J-10 à J+3). Egalement, il n'y avait pas de fléchissement de la fréquence de réalisation des tests de grossesse pour les 3 derniers mois de l'année 2012, malgré la mise en place effective du programme de prévention des grossesses.

Au cours du traitement, 65% des femmes n'avaient aucun test de grossesse réalisé.

Pendant les 2 ans suivant l'arrêt du traitement, elles étaient 78% à n'avoir réalisé aucun test de grossesse.

Grossesses

Durant la période de l'étude, 276 grossesses ont été identifiées dont 157 ayant conduit à un accouchement avec la naissance d'un enfant, 111 ayant nécessité une interruption (interruption médicale de grossesse, interruption volontaire de grossesse ou fausse couche spontanée) et 8 grossesses extra-utérines. Parmi les 276 grossesses, 159 étaient intervenues chez des patientes ayant eu une seule délivrance d'acitrétine remboursée par l'assurance maladie.

Question posée	Quelles sont les mesures que vous proposeriez pour que le programme de prévention des grossesses soit respecté ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	
Nombre	d'avis favorables	
Nombre	d'avis défavorables	
Nombre	d'abstention	
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Les résultats de l'étude de cohorte ANSM/CNAM sont jugés suffisamment alarmants pour relancer une campagne d'information sur les risques liés à l'utilisation de Soriatane au près des professionnels de santé : contenu de l'information, supports et cibles à viser. Il sera demandé au laboratoire Actavis-Arrow de faire des propositions dans ce sens à l'ANSM, qui de son côté prévoit de se rapprocher des sociétés savantes concernées et des associations de patients dans le cadre de cette campagne d'information.</p> <p>Le groupe de travail n'est pas favorable à réserver la prescription de Soriatane aux dermatologues, l'ordonnance devant être renouvelée tous les mois et</p>	

	certains patients n'ayant pas facilement accès à un dermatologue. Concernant la contrainte d'effectuer un test de grossesse mensuel, il est rappelé que la recherche de beta-HCG dans les urines n'est pas remboursée et il peut être difficile d'apporter au médecin la garantie que le test a été effectué. Par ailleurs, il est également rappelé la nécessité d'informer sur la contre-indication de l'association de Soriatane avec l'alcool.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance
Réunion avec le laboratoire	PM	30/06/2013

Déroulement de la séance

Nom du dossier DIANE 35	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 14337
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	Nivéditha LE BONHEUR/ Nathalie DUMARCET
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	17 :00 à 17 :40

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

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

	<Arguments : champ texte>	
	Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>
	<Arguments : champ texte>	

Références documentaires		

Présentation de la problématique		
<p>En France, l'association acétate de cycloprotonone et éthinyloestradiol (Diane 35 et génériques) était indiquée dans le traitement de l'acné. L'ANSM a constaté que le risque thromboembolique de cette association, en particulier sur le plan veineux (quatre fois supérieur à celui des femmes ne prenant pas ces traitements), n'était pas suffisamment pris en compte en pratique, puisqu'il était rapporté un nombre de cas graves non négligeable pouvant aller jusqu'au décès de la patiente. De surcroît, il était fait un large usage de ces produits en tant que contraceptif, même en l'absence de symptômes androgéniques, alors que l'efficacité contraceptive n'avait pas été démontrée par des études cliniques appropriées. Considérant qu'il existe des traitements alternatifs, l'ANSM a estimé qu'au regard de cette efficacité modérée pour une pathologie telle que l'acné, d'un risque thromboembolique important et d'une efficacité contraceptive non établie selon les critères requis, le rapport bénéfice/risque de ces spécialités était défavorable.</p> <p>Dans ce contexte, l'ANSM a annoncé, en février dernier, la suspension des AMM de Diane 35 et de ses génériques dans un délai de 3 mois. L'ANSM a informé les autres pays européens de sa décision et a engagé une procédure d'arbitrage auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA).</p> <p>Lors de sa session du mois de mai 2013, l'EMA a estimé que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'acétate de cycloprotonone et d'éthinylestradiol (Diane et génériques) était positif sous réserve de plusieurs aménagements. Ainsi, des changements devront être apportés aux autorisations de mise sur le marché (AMM), de façon à mettre plus en évidence le risque thromboembolique de ces produits, à préciser leurs conditions d'utilisation dans l'acné, à renforcer les précautions d'emploi et à prévenir le mésusage. Ceci se traduira par des modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice destinée aux patientes. La mise en place d'un plan de gestion des risques ainsi que d'une communication renforcée à l'intention des femmes et des professionnels de santé sont également recommandés.</p>		

Question posée		
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre	d'avis favorables	
Nombre	d'avis défavorables	
Nombre	d'abstention	
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Le groupe de travail a pris connaissance de l'information présentée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance