

Séance n°12  
Commission de suivi du rapport  
entre les bénéfiques et les risques  
des produits de santé

---

Compte-rendu de la séance du 25 novembre 2014

Approuvé le 24 mars 2015

---

**Membres de la Commission présents :**

Pierre AMBROSI  
Hélène BERRUÉ-GAILLARD  
Patrick CARLIER  
Loïc DE CALAN  
Michel DOUSTEYSSIER  
Pascale DUGAST  
Jean LAFOND  
Marie-Laure LAROCHE  
Antoine PARIENTE  
Catherine SGRO  
Thierry VIAL

**Membres de la Commission absents ou excusés :**

Sophie GAUTIER  
Philippe LABRUNE  
Véronique MICHOT

**Directeur général de l'ANSM ou son représentant :**

Patrick MAISON, directeur de la surveillance (SURV)  
Mahmoud ZUREIK, directeur de la stratégie et des affaires internationales (STRAT)

**Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction de la stratégie et des affaires internationales-STRAT-Pôle Conseil et Commissions-COCOM) :**

David MORELLE  
Emilie NENOFF  
Patricia ESTRELLA  
Hédia MIZOURI

**Intervenants de l'ANSM :**

Arnaud BATZ, direction de la surveillance (SURV), représentant PRAC  
Khodor CHATILA, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (NEURHO), équipe produits neurologie, psychiatrie, anesthésie (SYNAPS), évaluateur  
Nathalie DUMARCET, direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares (INFHEP), Chef produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares  
Caroline SEMAILLE, directrice des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares (INFHEP)  
Elodie SOLÉ, direction INFHEP, équipe produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares, évaluateur  
Damien STALIN, direction INFHEP, équipe produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares, évaluateur

**Autres participants :**

Nivé LE-BONHEUR, direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares (INHEP), équipe produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares, évaluateur

Corinne FECHANT, directrice adjointe de la surveillance (SURV)

Mélanie LEPLAY, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (NEURHO) équipe produits neurologie, psychiatrie, anesthésie (SYNAPS), évaluateur

Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (NEURHO)

Maud DRAPIER, société UBIQUS, rédactrice

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Claude POUPARD, Films de l'Arche

Julien ROCTON, Films de l'Arche

**Autres participants invités (en audioconférence) :**

Annie-Pierre JONVILLE-BERA responsable du Centre régional de pharmacovigilance de Tours pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'isotrétinoïne (en charge du suivi de pharmacovigilance des grossesses exposées à l'isotrétinoïne)

## Ordre du jour réalisé

<b>1</b>	<b>POINT D'ACTUALITE (INFORMATION)</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>RETOUR D'INFORMATION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LE PRAC (COMITE POUR L'EVALUATION DES RISQUES EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE) DE L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS (EMA) LORS DE LA REUNION DU MOIS DE NOVEMBRE 2014 (INFORMATION)</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA SEANCE DU 14 OCTOBRE 2014 (AVIS)</b> .....	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)</b> .....	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>DOSSIERS THEMATIQUES</b> .....	<b>6</b>
5.1	Réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé	6
5.1.1	Révision du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'alizapride (Plitican®) (Avis) .....	6
5.1.2	Révision du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de métopimazine (Vogalène® et Vogalib®) (Avis) .....	7
5.1.3	Révision du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'isotrétinoïne (acnetrait®, contracne®, curacne® et procuta®) (Avis).....	13
5.1.4	Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque du tiapride (Tiapridal®, tiapride mylan®, tiapride panpharma®, tiapride sandoz®) (Avis).....	22
<b>6</b>	<b>QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)</b> .....	<b>24</b>

*Le Président ouvre la séance à 13 heures 04.*

*Le quorum est atteint avec 9 membres présents (11 membres présents à partir du point 2 puis 10 au cours du point 5-1-4).*

## **1 Point d'actualité (Information)**

Mahmoud ZUREIK présente le travail réalisé par l'Agence sur l'étude d'impact de la modification des méthodes contraceptives en France sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes en âge de procréer (de 15 à 49 ans). La crise des « pilules » a commencé fin 2012 suite à la médiatisation d'un accident vasculaire cérébral chez une femme qui prenait des contraceptifs de troisième génération. Le plan d'actions des autorités sanitaires a consisté à informer les professionnels de santé, à demander un arbitrage européen, à encadrer et surveiller l'utilisation de ces produits en France et à mettre à disposition des données précises sur la situation française.

Jusqu'à 2008/2009, 60 % des contraceptifs oraux combinés (COC) vendus étaient de première et deuxième génération. De 2008 à 2012, les ventes de COC de première et deuxième générations versus troisième et quatrième générations se sont équilibrées pour atteindre 50 %. Après la crise, les ventes ont diminué de 1 %, tous contraceptifs confondus (hors préservatifs) et l'utilisation d'autres dispositifs a fortement augmenté (+ 28 %) même si leur place reste faible. On a également constaté une diminution de – 5% de l'utilisation des COC, avec une redistribution entre les générations. Entre décembre 2012 et décembre 2013, les ventes de COC de troisième et quatrième générations ont diminué de 45 %, alors que celles de première et deuxième génération ont augmenté de 30 %. Ainsi, en 2013, la part des troisième et quatrième générations représentait seulement 25 % des ventes.

Il présente ensuite la traduction de l'évolution des méthodes, sur le plan clinique : Le nombre d'hospitalisations pour embolies pulmonaires ou d'hospitalisations incidentes chez les femmes de 15 à 49 ans a été recherché sur la base des données du PMSI (Programme médicalisé des systèmes d'information) sur la période 2010-2013. Le nombre d'hospitalisations pour embolies pulmonaires en 2013 a été comparé à 2012 et à la moyenne 2010-2012. Les données du PMSI n'étant pas liées à la prise de COC, une modélisation a été réalisée sur la base de l'existence d'une modification et d'un niveau de risque connu. Sur les 15 millions de femmes en âge de procréer en France, 10 millions ne prennent pas de COC. Avant la crise, les 5 millions restant se répartissaient à 50/50 entre les COC de première et deuxième générations et les COC de troisième et quatrième générations. Un an plus tard, sur la base des répartitions 75/25, un quart de ces 5 millions de femmes présentait un niveau de risque très élevé, et trois-quarts un niveau de risque élevé. Par ailleurs, ces chiffres ont été comparés avec le nombre de sujets hospitalisés pour embolie pulmonaire dans deux populations témoins : hommes de 15 à 49 ans et femmes de 50 à 69 ans.

En 2013, 2 704 femmes de 15 à 49 ans ont été hospitalisées pour embolie pulmonaire versus 3 045 en 2012 et 2 979 sur la moyenne 2010-2012. Ces chiffres traduisent une réduction de 11,2 % entre 2012 et 2013 (réduction attendue de 10,5 %). Ces chiffres traduisent par ailleurs une réduction de 9,2 % entre la moyenne 2010-2012 et 2013 (réduction attendue de 11 %). Ainsi, 341 hospitalisations auraient été évitées en 2013. La baisse la plus importante par tranche d'âge concerne les 15-19 ans (19 % versus 14% attendus). La comparaison avec les populations témoins montre chez les femmes de 50 à 69 ans une diminution de – 3,5 % entre 2012 et 2013, mais une augmentation de + 2,4 % entre la moyenne 2010-2012 et 2013. Chez les hommes de 15 à 49 ans, on ne constate aucune diminution des cas d'embolies pulmonaires.

En conclusion, une modification des méthodes contraceptives a été constatée, dont une diminution d'utilisation des COC de troisième et quatrième générations. Le nombre de sujets hospitalisés pour embolie pulmonaire a diminué de 11 % entre 2013 et 2012 et on estime à 341 le nombre d'hospitalisations évitées. Même si les données du PMSI n'apportent pas de notion d'exposition, la modélisation permet de considérer que la réduction observée est compatible avec la réduction attendue. Tout indique que la modification des méthodes contraceptives s'est accompagnée d'une réduction du nombre d'embolies pulmonaires.

Pierre AMBROSI remercie l'ANSM qui a réussi à modifier les pratiques avec un réel impact sur la santé publique.

Michel DOUSTEYSSIER demande quelle réduction serait représentée par les 5 % de diminution d'utilisation des contraceptifs oraux combinés.

Mahmoud ZUREIK répond que ces 5 % contribuent à la diminution du nombre d'embolies pulmonaires. Il estime que la diminution des COC de troisième et quatrième générations contribue à 75-80 % de la réduction d'embolies pulmonaires observée. Il est probable que le nombre de thromboses veineuses a également diminué.

Michel DOUSTEYSSIER suppose que c'est également le cas des morts subites.

Mahmoud ZUREIK répond ne pas disposer des outils pour le mesurer.

## **2 Retour d'information des dossiers examinés par le PRAC (Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) lors de la réunion du mois de novembre 2014 (Information)**

Un évaluateur de l'ANSM présente le retour d'information de la réunion de novembre du Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

### Arbitrages

#### ✓ *Médicaments à base d'ivabradine (Procoralan® et Corlentor®) : article 20*

Il rappelle que cet arbitrage fait suite aux résultats de l'étude « Signify » montrant une augmentation modérée, mais significative du risque combiné de décès de cause cardiovasculaires et d'infarctus chez les patients avec angor dans le groupe traité par ivabradine versus placebo. Le PRAC a revu les données disponibles et a considéré que le rapport bénéfice/risque (B/R) du médicament était positif, mais qu'il était nécessaire de modifier l'information du produit. Le Comité a par ailleurs souligné que l'ivabradine était un traitement symptomatique et qu'aucun bénéfice sur la prévention de survenue d'un infarctus et sur la réduction de la mortalité par cause cardiovasculaire n'était attendu.

Dorénavant, l'ivabradine ne doit pas être prescrite chez les patients dont la fréquence cardiaque est inférieure à 70 battements par minute. Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas d'inefficacité sur les symptômes après trois mois de traitement. L'ivabradine est contre-indiquée avec le vérapamil et le diltiazem du fait de leur effet bradycardisant. La mesure régulière de la fréquence cardiaque est recommandée. Enfin, quelques recommandations ont été ajoutées quant au risque de fibrillation auriculaire.

L'ANSM recommande de suivre ces nouvelles recommandations et précise que les autres alternatives disponibles doivent être considérées et utilisées de manière optimale avant de considérer un traitement par ivabradine. Ce médicament aux propriétés bradycardisantes ne doit pas être utilisé comme un médicament à visée bradycardisante ou antiarythmique.

Pierre AMBROSI demande si la décision du PRAC n'est pas plus « large » que les demandes de restriction d'utilisation faites par la France.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que la France avait recommandé l'utilisation de l'ivabradine en dernière intention. Ainsi, à l'issue des discussions au CHMP (Comité européen des médicaments à usage humain), la France et la Grèce ont déposé un « minority statement » ou « position divergente », considérant que le bénéfice/risque de l'ivabradine était négatif dans l'indication « angor ».

#### ✓ *Médicaments à base de codéine utilisés chez l'enfant dans le traitement de la toux : article 31*

Cet arbitrage fait suite à celui réalisé pour la codéine pour ses propriétés antalgiques. Le PRAC a adressé au PDCO (Comité européen pédiatrique) et à certaines organisations européennes de professionnels de santé une liste de questions (bénéfice de l'utilisation de la codéine chez l'enfant, éventuelle perte de chance thérapeutique en cas de retrait, risque d'abus et de dépendance dans la population de moins de 18 ans, différences potentielles entre le groupe 0-12 ans et les adolescents...). Il a également adressé une nouvelle liste de questions aux laboratoires. Ce dossier sera discuté au PRAC en février 2015.

#### ✓ *Médicaments à base d'hydroxyzine (Atarax® et Hydroxyzine Renaudin®)*

Cette substance est utilisée en France dans quatre indications : les manifestations mineures de l'anxiété, la prémédication à l'anesthésie générale, le traitement symptomatique de l'urticaire et les troubles du sommeil chez l'enfant de plus de 3 ans en seconde intention. Cet arbitrage fait suite à une demande du laboratoire dans plusieurs pays européens de ne conserver que les indications dans l'anxiété chez l'adulte et le prurit chez l'adulte et l'enfant. Il demande également à diminuer et harmoniser la dose maximale pédiatrique de 300 à 100 mg et à le contre-indiquer chez les patients présentant des facteurs de risque d'arythmie cardiaque. A l'issue des discussions, des données complémentaires seront demandées au laboratoire afin d'adapter les mesures de minimisation. Ce dossier sera discuté en février 2015.

### Signaux ayant pour conséquence la diffusion d'une lettre aux professionnels de santé

#### ✓ *Diméthyl fumarate (Tecfidera®)*

Un premier cas fatal de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapporté chez une patiente traitée par Tecfidera® pour une sclérose en plaques. Cette patiente présentait une lymphopénie sévère chronique. Le PRAC a recommandé d'en informer les professionnels de santé. Les recommandations à prendre sont en cours d'évaluation. La lettre invite notamment à surveiller le taux de lymphocytes.

✓ *Mycophénolate mofétil (Cellcept®) ou acide mycophénolique (Myfortic®)*

Une lettre sera adressée aux professionnels de santé suite à un signal d'hypogammaglobulinémie et de bronchiectasie chez des patients traités par mycophénolate mofétil ou acide mycophénolique afin de les sensibiliser à ces risques et de les inviter à considérer une alternative thérapeutique en cas de survenue. Il s'agit également d'améliorer le diagnostic de bronchiectasie en cas de symptômes pulmonaires.

✓ *Leuproréline (Eligard®)*

Une lettre sera prochainement adressée aux professionnels de santé concernant la leuproréline suite à un risque d'erreur lors de la reconstitution/manipulation de la spécialité, qui est complexe et compte de nombreuses étapes. Une erreur peut amener à une inefficacité médicamenteuse. Dans l'attente de mesure de minimisation en cours d'examen au niveau européen, l'ANSM recommande de suivre avec attention l'ensemble des étapes de reconstitution et de pratiquer un dosage de la testostéronémie.

*Catherine SGRO et Thierry VIAL rejoignent la séance.*

### **3 Approbation du compte-rendu de la séance du 14 octobre 2014 (Avis)**

Pierre AMBROSI met au vote le projet de compte-rendu de la séance du 14 octobre 2014.

*En l'absence de remarques, le compte rendu de la séance du 14 octobre 2014 est approuvé par 9 voix pour et 2 abstentions<sup>1</sup>*

*Catherine SGRO et Loïc DE CALAN expliquent leur abstention par le fait qu'ils étaient absents lors de la séance du 14 octobre 2014.*

### **4 Annonce des conflits d'intérêts (Information)**

*Concernant les membres de la Commission, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.*

*Concernant l'experte externe Madame Annie-Pierre BERA du Centre régional de pharmacovigilance de Tours pour le dossier relatif à la révision du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'isotrétinoïne, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.*

## **5 Dossiers thématiques**

### **5.1 Réévaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments et autres produits de santé**

Patrick MAISON précise que les dossiers présentés ce jour à la Commission font partie de la première série du programme 2014 de révision/réévaluation des anciennes autorisations de mise sur le marché (AMM) nationales. La deuxième série a débuté récemment. Il rappelle qu'en fin de révision, soit l'Agence décide de se diriger vers une réévaluation complète de la balance bénéfice/risque avec l'ensemble des données fournies par les laboratoires lorsque celle-ci est jugée potentiellement négative, soit elle peut considérer que la balance bénéfice/risque reste positive et décider de ne rien faire ou de prendre des mesures afin de mieux la maîtriser. Dans ces derniers cas, les dossiers sont systématiquement présentés à la Commission.

#### **5.1.1 Révision du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'alizapride (Plitican®) (Avis)**

Nathalie DUMARCET rappelle que l'alizapride est un neuroleptique qui passe peu la barrière hématoencéphalique et est indiqué dans les nausées et vomissements. Ce produit est proposé sous la forme « comprimé » (indiquée dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements excepté ceux liés à la grossesse) et la forme injectable (indiquée dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie). Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la forme « comprimé » précise qu'il peut être utilisé par l'adulte et l'enfant pour une durée d'une semaine. Le RCP de la forme injectable ne précise pas quant à lui s'il concerne l'adulte ou l'enfant. Il existe en outre une forme buvable pour le nourrisson et l'enfant, mais pas commercialisée en France.

En 2013, les ventes du Plitican® « comprimé » ont diminué de 14% par rapport à 2008 alors que celles du Plitican® « solution injectable » ont augmenté de 20% par rapport à 2008.

Les données d'efficacité reposent sur des études de faible niveau de preuve. Pour *la solution injectable*, on trouve 2 études contrôlées versus métoclopramide, 2 études contrôlées versus placebo et 1 étude en ouvert,

<sup>1</sup>Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ GAILLARD, Patrick CARLIER, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL ;  
Abstentions : Catherine SGRO et Loïc DE CALAN.

incluant au total 200 patients. Pour la *forme « comprimé »*, on relève 2 études contrôlées versus métoclopramide et 1 étude en ouvert, pour un total de 141 patients. Aucune étude spécifique n'a été réalisée dans la population pédiatrique. Les données en faveur d'un bénéfice clinique sont confirmées dans la pratique clinique. De nombreuses alternatives thérapeutiques existent dans la prévention des nausées et vomissements chimio-induits. Le Plitican® peut trouver une place en prophylaxie secondaire ou en traitement de secours.

En termes de sécurité, 199 cas ont été notifiés dont 168 avec la forme injectable et 19 avec la forme orale. Les principaux effets indésirables (EI) rapportés sont les affections neurologiques (46 cas) et cutanées (53 cas) et l'hypersensibilité. Les affections gastro-intestinales (6 cas) et cardiaques (8 cas) sont limitées.

En conclusion, l'usage d'alizapride est bien établi, sans signal fort de pharmacovigilance. Le rapport bénéfice/risque (B/R) reste favorable pour les formes orales dans le traitement des nausées et vomissements et pour la forme injectable dans le traitement des nausées et vomissements chimio-induits.

Jean LAFOND note que la forme « comprimé » est peu prescrite et qu'il existe de nombreuses alternatives.

Nathalie DUMARCET le confirme. Cette évaluation ainsi que celle du Vogalène® font suite à celles lancées au niveau européen du Primpéran® et du Motilium®. Elle précise que la forme injectable du Primpéran® n'est pas retirée, mais qu'il est désormais indiqué en deuxième ligne en oncologie. Il reste en première ligne dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements, y compris ceux liés aux migraines. Cette nouvelle indication est apparue dans le cadre de l'arbitrage européen.

Antoine PARIENTE considère qu'il n'existe pas de raison de penser que le rapport bénéfice/risque est moins favorable que celui des alternatives thérapeutiques.

Thierry VIAL note que la plupart des études ont été réalisées dans l'indication chimiothérapie.

Nathalie DUMARCET le confirme, dans la mesure où c'est la forme injectable qui a été le moteur du développement des études.

Pierre AMBROSI met au vote le projet d'avis.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,*

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité<sup>2</sup>, que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alizapride reste favorable.*

### **5.1.2 Révision du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de métopimazine (Vogalène® et Vogalib®) (Avis)**

Nathalie DUMARCET rappelle qu'il existe deux concentrations possibles de Vogalène® solution buvable. La première est celle de 0,1 % accompagnée d'une seringue graduée en kilogramme utile pour l'enfant et la seconde est celle de 0,4% présentée sous forme de gouttes. D'autres spécialités existent sous forme de gélules ou de lyophilisat oral (Vogalib® notamment). Toutes les formes orales sont proposées pour la même indication du « traitement symptomatique des nausées et vomissements ». Les posologies entre les différentes formes sont variées et méritent d'être harmonisées en apportant des précisions quant au rythme des prises.

Nathalie DUMARCET explique qu'il existe par ailleurs une forme suppositoire (Vogalène®) pour le « traitement symptomatique des nausées et vomissements » et une forme injectable (Vogalène®) dans la même indication, ainsi que dans la « prévention et le traitement des vomissements induits par la chimiothérapie » anticancéreuse.

Vogalib® (prescription médicale facultative) a une durée de traitement limitée à deux jours.

Elle rappelle que Vogalène® est en rupture de stock depuis mai 2014, probablement suite à la réévaluation européenne du bénéfice/risque de la dompéridone (Motilium®) et des spécialités à base de métoclopramide (Primpéran®) ayant entraîné un report de prescription. Le Vogalène® semble peu commercialisé dans les autres pays européens. Les données d'exposition dénombrent, entre décembre 2008 et novembre 2013 une augmentation de 53,5 % des prescriptions de Vogalib® et Vogalène® (dont près d'un tiers chez les 0-14 ans). La forme orale solide est la plus prescrite (près de 80 %), suivie des formes rectales (11,7 %), orales liquides (7,7%) et injectables (1,07 %). Chez l'enfant de moins de 4 ans, la forme rectale est majoritairement prescrite (60 %). Le Vogalib® représente 30 % des ventes.

Concernant les données d'efficacité dans le « traitement symptomatique des nausées et vomissements », 7 études en ouvert ont été réalisées chez l'adulte sans comparateur et 8 en ouvert chez l'enfant, chez qui une

---

<sup>2</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL

étude a comparé l'alizapride à la métopimazine. Dans la forme rectale, une étude a été réalisée en ouvert chez l'enfant, sachant qu'il existe une ambiguïté chez les enfants pesant moins de 7 kg dans la mesure où ces suppositoires peuvent être sécables. Les données n'apportent pas un fort niveau de preuve, mais l'usage est bien établi en terme d'efficacité.

Dans la « prévention et le traitement des vomissements induits par la chimiothérapie », 6 études contrôlées randomisées ont été faites chez l'adulte. Les résultats sont toujours en faveur d'une efficacité du produit. Il n'existe pas de données chez l'enfant, à l'exception d'une étude versus placebo en faveur de l'efficacité du Vogalène®. Là encore, le niveau de preuve est limité pour la forme injectable, mais les données issues d'un usage bien établi sont en faveur d'une efficacité.

Concernant les données de sécurité, elle rappelle que ces réévaluations ont été initiées lors du décès en 2002 d'un nourrisson de 6 mois lié à un surdosage de Primpéran®. L'enquête de pharmacovigilance déclenchée à la suite de cet accident a conduit à la réévaluation de tous les produits de cette classe (antiémétique-neuroleptique). Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon a fait une revue de la Banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) et des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR). Les 179 cas notifiés concernaient essentiellement des troubles neurologiques (troubles extrapyramidaux, mais dans une moindre fréquence qu'avec le Primpéran®). On rapporte également des manifestations de type allergique, des troubles dermatologiques, hépatiques et rénaux. 13 cas de convulsion ont été rapportés. Un mésusage peut survenir en raison de doses excessives et/ou de l'utilisation inadaptée de plusieurs antiémétiques antagonistes dopaminergiques.

Ainsi, les effets indésirables (EI) rapportés sont conformes à ceux attendus. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités pourrait toutefois être renforcé en ajoutant le risque de réactions allergiques et les malaises. Il est également proposé de mener des actions visant à renforcer le respect des doses et de la répartition journalière des prises et à éviter les associations d'antiémétiques antagonistes de la dopamine.

En conclusion, les données d'efficacité disponibles sont peu nombreuses, mais il existe néanmoins un usage bien établi. Il n'existe pas de signal fort de pharmacovigilance. Le rapport bénéfice/risque (B/R) reste donc favorable sous réserve de modifications du RCP et de la notice, consistant à :

- Harmoniser et renforcer l'information concernant le respect des doses et la répartition journalière des prises, pour les différentes spécialités de la même classe,
- Proposer une durée optimale de traitement sur la base des données cliniques,
- Justifier l'utilisation de la forme injectable en pédiatrie et proposer le cas échéant un schéma posologique,
- Justifier l'utilisation du suppositoire chez l'enfant de moins de 7,5 kg,
- Mentionner le risque de manifestations aiguës d'hypersensibilité dans le RCP de toutes les spécialités et d'ajouter le risque de malaise et de possible perte de connaissance avec la forme injectable.

Thierry VIAL explique que ce dossier a commencé à être examiné dans le cadre des fréquents syndromes extrapyramidaux constatés avec le métoclopramide, même si ce risque est très inférieur par rapport au Primpéran®. Le problème des convulsions reste non résolu et la relation de causalité ne semble pas avérée. Il n'a pas relevé de signal notable de pharmacovigilance.

Pascale DUGAST s'étonne que le Vogalib® reste en prescription médicale facultative dans ce contexte. Elle note qu'il s'agirait d'homogénéiser les RCP des spécialités utilisées dans l'indication du « traitement symptomatique des nausées et vomissements », or toutes ces spécialités nécessitent une prescription médicale contrairement au Vogalib®.

Nathalie DUMARCET rappelle qu'il n'existe pas de nouveau signal de risque et que l'utilisation de ce produit est limitée à deux jours.

Catherine SGRO s'inquiète de la multiplication de formes orales à différents dosages notamment chez l'enfant car le risque de confusion entre ces formes existe. De nombreuses erreurs médicamenteuses ne sont pas déclarées. Les seringues ou pipettes associées aux différentes concentrations doivent être bien différenciées.

Nathalie DUMARCET précise qu'il s'agit d'une pipette dans la forme à 0,1 % et d'un compte-gouttes pour celle de 0,4%.

Catherine SGRO indique que la France reste le seul pays à utiliser les suppositoires, même si cette forme peut être intéressante chez l'enfant à condition de prendre garde à son poids. Elle partage aussi les remarques relatives à la prescription médicale facultative.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD estime que la prescription médicale de Vogalib® peut rester facultative pour l'adulte, mais qu'il est nécessaire de sécuriser la prise en charge pédiatrique car ce produit est très fréquemment donné aux enfants.

Pierre AMBROSI demande s'il a été possible d'identifier dans la BNPV les erreurs médicamenteuses liées au Vogalib® versus les autres spécialités.



Thierry VIAL répond de mémoire que les seules erreurs médicamenteuses concernaient des adultes. Il n'a pas relevé de signal d'erreur médicamenteuse chez les enfants entre 6 et 12 ans et précise que les pipettes pour enfants ont été modifiées il y a quelques années afin de limiter les erreurs.

Nathalie DUMARCET rappelle l'intérêt de la forme suppositoire en cas de nausées et vomissements. Vogalib®, qui ne peut être pris que pendant deux jours, représente une importante partie des ventes car il évite d'aller chez le médecin pour des vomissements dus notamment à des intoxications alimentaires.

Catherine SGRO suppose que l'absence de déclaration relative au Vogalib® est liée au fait que les parents l'achètent et l'administrent à l'enfant sans nécessairement faire le lien avec les éventuels effets indésirables. Par ailleurs, le fait que le nom du médicament prescrit soit différent de celui du médicament qu'ils achètent librement en pharmacie est une source d'erreur supplémentaire. Ce dossier illustre parfaitement ce qu'il ne convient pas de faire avec des médicaments pédiatriques : formes différentes à des concentrations différentes avec des formes de prescription différentes.

Nathalie DUMARCET ne sait pas si le Vogalib® est davantage prescrit chez l'enfant.

Patrick MAISON signale qu'une campagne d'information auprès des praticiens et des parents a été réalisée en 2013 sur les sources d'erreurs médicamenteuses. Un groupe de travail incluant des industriels s'est également penché sur l'amélioration des dispositifs de dosage sur l'ensemble des produits, afin d'harmoniser et de disposer de mesures de sécurité pour ne pas mélanger les pipettes.

Pierre AMBROSI demande si 48 heures de prise de Vogalib® suffisent à créer des surdosages.

Thierry VIAL reconnaît que cela pourrait éventuellement survenir chez les enfants, mais la répartition d'utilisation du Vogalib® entre la population pédiatrique, adolescente et jeune adulte n'est pas connue. Une erreur de dose avec le Pimpéran® peut avoir des manifestations en moins de 12 heures. L'effet n'est pas lié à une accumulation des doses, mais à un pic de concentration. Il existe des cas d'erreurs médicamenteuses avec d'autres antiémétiques ou des associations d'antiémétiques.

Pascale DUGAST estime qu'il s'agit d'une question de principe sur le choix de surveillance d'une classe médicamenteuse. Cette exception dans la délivrance du médicament semble particulière et ne devrait pas être maintenue.

Pierre AMBROSI estime que la Commission ne dispose pas de tous les éléments pour se prononcer sur le Vogalib®, tels que l'argumentaire ayant amené à sa prescription facultative.

Nathalie DUMARCET confirme que ce point a été discuté avec le groupe de travail en charge de l'automédication et qu'un des arguments est que le patient identifie bien ses symptômes. Il ne s'agit pas d'une perte de chance de retard diagnostic d'une maladie grave (2 jours maximum) et il n'existe pas de signal fort de pharmacovigilance spécifique avec ce produit. Enfin, il permet de traiter rapidement les symptômes.

Pierre AMBROSI souhaiterait avant de se prononcer disposer des conclusions et recommandations du groupe de travail. Il interroge les médecins généralistes sur la nécessité ou non d'avoir une prescription médicale pour cette spécialité.

Patrick CARLIER ne se déclare pas gêné par une délivrance de deux jours de traitement non soumis à prescription médicale. Il rapproche cette situation de celle du loperamide (Imodium® notamment).

Michel DOUSTEYSSIER partage cette position. Le conditionnement du Vogalib® contient moins de comprimés que le Vogalène® et l'augmentation des ventes vient probablement de la rupture de disponibilité du Vogalène®.

Catherine SGRO se dit gênée par le fait que la proportion d'utilisation du Vogalib® chez l'enfant n'est pas connue.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD confirme qu'il est plus utilisé qu'on ne le pense car les parents dissolvent par exemple la forme adulte dans le biberon. Des mesures d'information doivent être prises en pédiatrie pour éviter que le Vogalib® soit donné à des enfants de moins de 6 ans.

Thierry VIAL estime qu'il faut relativiser les mesures par rapport aux risques attendus. La population à risque est âgée de moins de 6 ans.

Catherine SGRO demande s'il est pertinent de donner pendant 48 heures un antiémétique à des enfants sans avis médical. Le risque est également celui d'un retard au diagnostic.

Pierre AMBROSI souhaite que la Commission soit informée des conclusions du groupe de travail qui a statué sur la prescription médicale facultative du Vogalib®, afin d'en connaître l'argumentaire.

Pierre AMBROSI met au vote le premier projet d'avis.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,*

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité<sup>3</sup>, que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de métopimazine reste favorable.*

- Proposition d'une durée de traitement optimale, sur la base de données cliniques

Sans remarque des membres, le Président met au vote la proposition d'avis.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,*

*Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de métopimazine favorable,*

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend à l'unanimité<sup>4</sup>, un avis favorable à la modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de métopimazine par l'harmonisation et le renforcement de l'information sur la posologie optimale, de façon notamment à mieux expliciter les modalités de répartition journalière des prises (rubrique 4.2 du RCP et rubrique équivalente de la notice).*

Pierre AMBROSI note que cette durée de traitement optimale, qui est d'une semaine, mérite d'être précisée et demande si les données cliniques justifiant cette durée existent.

Nathalie DUMARCET répond qu'il n'existe pas de données cliniques ou pharmacocinétiques. Cette durée correspond à la pratique clinique dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements. Elle est harmonisée avec celles arbitrées pour le Pimpéran® (7 jours) et le Motilium® (5 jours).

Pierre AMBROSI demande s'il existe des situations où l'administration dépasse une semaine, par exemple dans le cadre d'une chimiothérapie.

Catherine SGRO propose d'écrire « *une durée de traitement maximale* » plutôt que « *optimale* ».

Nathalie DUMARCET en convient, mais estime que cela n'empêche pas de pouvoir faire plusieurs cures, par exemple dans le cas de traitements chimiothérapeutiques.

Pierre AMBROSI suggère d'écrire « *une durée maximale de 7 jours d'affilée.* »

Pascale DUGAST s'interroge, compte tenu de la pharmacocinétique du produit, sur l'absence de données permettant de prendre une décision sur une durée inférieure à une semaine. Il est impératif d'inciter le malade à voir son médecin pour des vomissements qui dureraient plus de 4 jours.

Nathalie DUMARCET rappelle qu'il est bien précisé que le Vogalib® ne doit pas être pris plus de deux jours. Rien n'est précisé pour les autres présentations, aussi est-il proposé d'ajouter « *généralement pas plus d'une semaine* » pour les autres présentations qui ne sont pas en automédication.

Michel DOUSTEYSSIER suggère d'écrire « *une durée de traitement maximale recommandée* », car il existe des cas particuliers. Il suppose que la crainte est de basculer sur des traitements de reflux au long cours tels que la dompéridone (Motilium® notamment).

Nathalie DUMARCET répond négativement. La limitation demandée pour le Motilium® visait le hors-autorisation de mise sur le marché (AMM) constaté dans le reflux chez l'enfant. Cette notion de hors-AMM n'apparaît pas avec le Vogalène®. La durée d'une semaine vise à harmoniser cette spécialité avec les autres substances.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD estime que le temps de traitement doit être réduit chez l'enfant.

Nathalie DUMARCET rappelle que l'harmonisation de durée proposée ne concerne pas Vogalib®, qui reste administré sur 2 jours.

---

<sup>3</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL

<sup>4</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE Catherine SGRO et Thierry VIAL

Loïc DE CALAN indique qu'en gastroentérologie et en cancérologie, c'est le Primpéran® qui est essentiellement utilisé.

Pierre AMBROSI propose donc la formulation suivante : « *La durée maximale de traitement généralement recommandée est de 7 jours d'affilée (hors Vogalib®)* »

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de métopimazine favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité<sup>5</sup>, un avis favorable à la modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de métopimazine par la proposition d'une durée de traitement maximale, généralement recommandée, de 7 jours consécutifs (excepté pour le Vogalib®) sur la base de données cliniques (rubrique 4.2 du RCP et rubrique équivalente de la notice).*

- Justification de l'utilisation de la forme injectable en pédiatrie et proposition de schéma posologique le cas échéant

Pierre AMBROSI demande à préciser le terme « *justification* » et propose d'indiquer que la question s'adresse au laboratoire.

Nathalie DUMARCET explique que l'utilisation de la forme injectable en pédiatrie n'est pas justifiée et très peu utilisée.

Catherine SGRO demande si l'ANSM attend du laboratoire une étude sur l'efficacité de la forme injectable en pédiatrie et si, dans le cas où il ne la fournirait pas, l'ANSM retirerait cette indication.

Nathalie DUMARCET répond qu'une étude serait idéale, mais une justification pourrait être apportée sans que celle-ci soit nécessaire (recommandations d'experts, usage établi...). Selon l'argumentaire du laboratoire, l'ANSM pourrait être amenée à lui demander une étude. Toutefois, il ne faudrait pas prendre de décision générant une mauvaise prise en charge dans certaines pathologies chez les enfants.

Pierre AMBROSI rappelle que de nombreuses molécules employées chez l'enfant le sont sans base scientifique solide, mais qu'il est nécessaire de ne pas mettre les pédiatres en situation difficile.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD estime qu'il s'agit plutôt de renforcer l'information des pédiatres.

Michel DOUSTEYSSIER estime que l'intérêt de la forme injectable est évident et sans signal de pharmacovigilance fort.

Un évaluateur de l'ANSM explique qu'actuellement, on ne trouve pas de schéma posologique en pédiatrie dans le résumé des caractéristiques du produit, mais le produit n'est pas réservé à l'usage chez l'adulte.

Catherine SGRO s'étonne que l'ANSM demande un schéma posologique chez l'enfant alors qu'il n'y a pas d'indication chez l'enfant.

Nathalie DUMARCET reconnaît le flou de l'AMM, qui ne réserve pas le produit à l'adulte et ne le contre-indique pas chez l'enfant.

Pierre AMBROSI estime qu'un schéma posologique ne sera proposé que sur la base au minimum d'une étude.

Nathalie DUMARCET indique que l'ANSM souhaite encadrer l'actuelle hétérogénéité de posologie et de prescription.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de métopimazine favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, par 9 voix pour et 2 abstentions<sup>6</sup>, un avis favorable à la demande au laboratoire de justification*

---

<sup>5</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL

<sup>6</sup> Voix pour : Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE et Thierry VIAL  
Abstentions : Pierre AMBROSI et Catherine SGRO

de l'utilisation de la forme injectable en pédiatrie et proposition de schéma posologique le cas échéant (rubrique 4.2 du RCP et rubrique équivalente de la notice).

Catherine SGRO justifie son abstention par le fait que l'on ne peut définir un schéma posologique chez l'enfant sans étude pharmacocinétique.

Pierre AMBROSI justifie son abstention par la crainte de fermer des possibilités de traitement aux pédiatres.

- Modalités d'utilisation du suppositoire chez l'enfant < 7,5 kg

Nathalie DUMARCET précise que la posologie de trois prises par jour ne convient pas à ces poids. Le suppositoire faisant 5 mg et la dose étant d'1 mg/kg/jour, on peut envisager de modifier la posologie en la passant de 3 fois par jour à 2 ou 1 fois par jour.

Pierre AMBROSI comprend qu'il s'agit davantage d'un aménagement de posologie que d'une justification chez l'enfant de moins de 7,5 kg. Il ne connaît pas d'autre possibilité de traiter un enfant avec cette forme, qui ne doit pas être supprimée.

Patrick CARLIER confirme qu'il s'agit de la forme primordiale chez le jeune enfant.

Michel DOUSTEYSSIER estime qu'il est plus facile de couper un suppositoire « non sécable » qu'un comprimé « non sécable ».

Pascale DUGAST réproouve cette pratique alors que les pharmaciens luttent quotidiennement pour le bon usage des formes galéniques.

Pierre AMBROSI estime qu'il s'agit davantage d'espacer les prises que de fragmenter le suppositoire.

Pascale DUGAST précise qu'avec le Motilium® en seringue orale, les prises recommandées consistaient à avoir un taux stable dans le sang pendant les jours d'administration du traitement. Or l'usage était faussé car il consistait à administrer le produit juste avant le biberon. La même démarche pourrait être constatée dans l'utilisation du Vogalène®.

Nathalie DUMARCET demande s'il est cohérent d'administrer le produit une fois par jour pour un enfant de moins de 7,5 kg.

Thierry VIAL calcule que la dose est de 0,33 mg/kg/prise pour les enfants jusqu'à 15 kg. Même avec un demi-suppositoire, on ne peut pas traiter un enfant de moins de 7,5 kg car cette dose dépasse la dose recommandée par prise. La dose maximale quotidienne, 1 mg/kg/jour, doit être répartie en trois fois.

Nathalie DUMARCET reconnaît qu'il est préférable de raisonner par prise plutôt que par jour.

Pierre AMBROSI estime que la Commission manque d'éléments pharmacocinétiques pour trancher cette question et que l'ANSM pourrait demander au laboratoire de justifier l'utilisation de la forme suppositoire chez les enfants de moins de 7,5 kg.

Patrick CARLIER préférerait que l'ANSM demande au laboratoire des précisions sur les « modalités d'utilisation » plutôt que des « justifications ».

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de métopimazine favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité<sup>7</sup>, un avis favorable à la demande au laboratoire de précisions sur les modalités d'utilisation du suppositoire chez l'enfant de moins de 7,5 kg, telles que la durée, la dose ou l'intervalle des doses.*

- Ajout du risque de manifestations aiguës d'hypersensibilité pour toutes les spécialités

Sans remarque des membres de la Commission, le Président met le projet d'avis au vote.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de métopimazine favorable,*

---

<sup>7</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité<sup>8</sup>, un avis favorable à la modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de métopimazine par l'ajout du risque de manifestations aiguës d'hypersensibilité pour toutes les spécialités (rubrique 4.8 du RCP et rubrique équivalente de la notice).*

- Ajout du risque de malaise et de possible perte de connaissance avec la forme injectable

Sans remarque des membres de la Commission, le Président met au vote le projet d'avis.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,*

*Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de métopimazine favorable,*

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité<sup>9</sup>, un avis favorable à la modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de métopimazine par l'ajout du risque de malaise et de possible perte de connaissance avec la forme injectable (rubrique 4.8 du RCP et rubrique équivalente de la notice).*

### **5.1.3 Révision du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'isotrétinoïne (acnetrait®, contracne®, curacne® et procuta®) (Avis)**

Nathalie DUMARCET rappelle que le Roacutane® n'est plus commercialisé depuis octobre 2008. Quatre spécialités génériques sont concernées aujourd'hui en France : Curacne®, Contracne®, Procuta® et Acnetrait®, dans l'indication d'acnés sévères résistantes à une cure appropriée d'antibiothérapie par voie systémique associée à un traitement topique. Le service médical rendu (SMR) est jugé important. Les spécialités à base d'isotrétinoïne sont classées sur la liste I (« substances vénéneuses ») et doivent être prescrites par des médecins ayant l'expérience de leur utilisation. Un plan de prévention des grossesses (PPG) pour les femmes en âge de procréer a été mis en place en 1997 et renforcé en 2008, avec l'ajout d'un carnet-patient. Les ventes de ces spécialités ont diminué entre 2007 et 2012.

Une première étude menée par l'ANSM sur l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'Assurance maladie visait à vérifier si l'isotrétinoïne était bien prescrite en deuxième ligne après un traitement par antibiotiques oraux. 3 245 patients ayant initié un traitement oral entre 2007 et 2012 ont été inclus (60 000 sujets ont initié un traitement par isotrétinoïne orale en France en 2012). L'âge médian à l'initiation du traitement est de 18 ans chez les hommes et de 26 ans chez les femmes. 93,8 % des initiations étaient effectuées par des médecins libéraux, dont 94 % par des dermatologues. Moins d'une prescription sur deux a respecté la condition de prescription de deuxième ligne. Les données de 2013 indiquent que les dermatologues et les généralistes se situent au même niveau dans le respect de la prescription en deuxième ligne.

Une publication de 2013 confirme l'efficacité du produit et indique que 20 % des patients nécessitent des cures répétées. Une autre étude fait état d'une meilleure biodisponibilité du produit lorsqu'il est pris avec de la nourriture et qu'il existe des rechutes quand la dose totale cumulée est inférieure à 120-150 mg/kg. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) précise que le traitement doit démarrer à 0,5 mg/kg/jour et peut ensuite monter jusqu'à 1 mg/kg/jour. L'effet est maximal avec une dose cumulée de 120 à 150 mg/kg. Une cure d'isotrétinoïne dure environ 6 mois. Une autre étude de 2013 souligne l'intérêt des faibles doses (< 0,5 mg/kg/jour) pour diminuer les effets indésirables (EI) du produit. Avec 1 mg/kg/jour, le risque de cicatrices est excessif, mais avec une faible dose (10 mg/jour), le risque de rechute est plus élevé et la durée du traitement allongée.

En 2003, l'EMA (devenue EMA) a recommandé de commencer le traitement avec 0,5 mg/kg/jour, de ne pas traiter les enfants de moins de 12 ans et de faire une surveillance hépatique et lipidique avant traitement, un mois après le traitement puis tous les 3 mois. Les recommandations de l'Afssaps de 2007 (AMM) précisent que le produit doit être pris en cas d'échec des traitements précédents bien menés, c'est-à-dire pendant 3 mois et avec une bonne observance.

Concernant les données liées à la sécurité d'emploi, le profil de risque retrouvé dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) correspond en majorité aux effets indésirables déjà mentionnés dans l'AMM : notamment risque de troubles psychiatriques et risque tératogène.

Les affections psychiatriques sont les cas les plus notifiés : troubles du comportement, anxiété, troubles du sommeil, idées suicidaires et suicides. Le lien entre ces troubles et l'isotrétinoïne n'a toutefois pas été formellement établi. On rapporte également des affections de la peau et des tissus sous cutanés, des affections musculo-squelettiques et systémiques, des affections gastro-intestinales et des cas d'affections du système nerveux.

<sup>8</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL

<sup>9</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL

Une étude a été réalisée en 2011 afin d'évaluer l'acceptabilité de l'utilisation de l'échelle ADRS (Adolescent Depression Rate Scale) comme outil d'aide au repérage des symptômes dépressifs pour le clinicien, mais n'a pas été concluante en raison d'un problème de représentativité (peu de dermatologues, pas de généraliste et du très faible nombre de patients participant). Il ne paraît pas envisageable d'imposer l'utilisation de l'ADRS aux médecins prescripteurs d'isotrétinoïne orale.

Concernant le risque tératogène, des enquêtes de pharmacovigilance ont été menées entre 1987 et 2011. Dans le cadre du renforcement du PPG, l'utilisation du carnet-patient (mis en place en 2009), imposant de mentionner le résultat du test de grossesse, est en principe obligatoire depuis mars 2010. Entre 2007 et 2011, 136 grossesses ont été notifiées, dont 83 avant et 47 après le renforcement du PPG, qui semble avoir eu un léger impact (incidence des grossesses exposées a diminué). Néanmoins, dans cette enquête, après mars 2010, 7 traitements ont été initiés alors que les femmes étaient enceintes, 24 grossesses ont débuté pendant l'arrêt. Entre 1987 et 2011, 741 grossesses exposées à l'isotrétinoïne pendant la période à risque tératogène ont été notifiées, dont 553 (75%) d'issue connue, incluant 430 interruptions volontaires de grossesses, 1 mort in utero, 11 interruptions de grossesses pour malformation et 11 naissances avec malformations (soit 22 fœtus souffrant de malformations).

Nathalie DUMARCET poursuit sa présentation avec une deuxième étude de cohorte menée par l'ANSM sur l'EGB qui a évalué le respect des recommandations du PPG relatives à la réalisation de tests de grossesse. Un test de grossesse doit être réalisé dans les 3 jours précédant chaque prescription, et la délivrance effectuée au plus tard 7 jours après la prescription. Les remboursements de tests de grossesse sériques ou urinaires effectués en laboratoire ont été évalués. Cette étude a inclus 1 367 patientes qui ont initié un traitement par isotrétinoïne orale entre 2007 et 2013. Les résultats montrent que seules 63 % d'entre elles ont effectué un test de grossesse dans les conditions de l'AMM avant l'initiation du traitement. Et que lors des renouvellements, seules 32 % ont effectué un test de grossesse pour chaque prescription dans les conditions de l'AMM. Les patientes qui ont eu un test de grossesse à l'initiation puis à chaque renouvellement ne représentent que 27 % de la cohorte. Enfin, seules 12 % ont eu un test de grossesse remboursé après l'arrêt du traitement. Avant de commencer un traitement, aucun test de grossesse remboursable n'est réalisé conformément à l'AMM dans 32% des cas lorsque l'isotrétinoïne orale est initiée par un dermatologue versus 63 % lorsqu'elle est prescrite par un généraliste.

Le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA), saisi par les Pays-Bas, prévoit une discussion en octobre 2015 sur le risque tératogène associé au traitement par isotrétinoïne. L'ANSM a communiqué ses études au PRAC.

Tous les effets indésirables sont bien identifiés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités. Des lettres d'information ont été adressées en 1998, 2007, 2009 et 2010 aux professionnels de santé. En 2012, l'ANSM a rédigé un document d'information spécifique destiné aux patients, sur demande. Les Laboratoires envoient par ailleurs un guide de prescription aux prescripteurs et un guide de délivrance aux pharmaciens. Ils distribuent également, sur demande, des carnets-patientes et des formulaires d'accord de soins.

L'ANSM conclut à un bénéfice/risque (B/R) positif, mais considère qu'il est nécessaire de renforcer les conditions de prescription et de délivrance (CPD) en raison de l'existence de risques de troubles psychiatriques et tératogènes. L'ANSM propose ainsi :

- Une restriction des CPD : Prescription initiale réservée aux dermatologues avec un renouvellement non restreint aux dermatologues,
- Un plan de gestion de risque (PGR), commun à toutes les spécialités (Core-RMP). Le PPG sera intégré dans le PGR,
- L'ajout d'un feuillet dans le carnet-patient pour le suivi à l'arrêt du traitement (tests de grossesse),
- Un courrier de liaison entre le dermatologue et les professionnels de santé concernés (gynécologue, médecin généraliste) sur les risques liés à la prise d'isotrétinoïne (dont le risque tératogène et les troubles psychiatriques) et le suivi biologique nécessaire,
- L'ajout dans le guide prescripteur de l'échelle ADRS comme outil d'aide au dialogue entre le prescripteur et le patient.

L'ANSM souhaite présenter les résultats des deux études qu'elle a menées sur l'EGB (étude de la prescription en deuxième ligne après un traitement par antibiotiques et étude sur l'observance des recommandations du PPG relatives à la réalisation de tests de grossesse) et des mesures qu'elles envisagent aux Laboratoires, à l'association de patients (AVRG) et aux professionnels de santé.

L'Agence envisage de demander aux Laboratoires la mise en place de documents de minimisation du risque, d'un plan de communication portant sur les résultats de ces deux études et sur les nouvelles mesures de minimisation des risques et la place de l'isotrétinoïne en 2<sup>ème</sup> ligne.

Enfin, elle souhaite leur demander de réaliser une étude clinique visant à évaluer, en termes d'efficacité et de sécurité, le schéma à faible dose versus celui à dose usuelle (AMM) afin de vérifier l'impact sur les troubles psychiatriques. A ce stade l'Agence ne souhaite pas de modification de l'AMM.

Enfin, l'Agence demandera aux Laboratoires de renforcer la diffusion du carnet-patient de l'ANSM.

Elle communiquera les conclusions de la révision à la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé et à la Société Française de Dermatologie, qui rédige actuellement des recommandations de prise en charge de l'acné.

*Annie-Pierre JONVILLE-BERA, expert externe, responsable du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Tours en charge du suivi de pharmacovigilance des grossesses exposées à l'isotrétinoïne, intervient en audio conférence.*

Annie-Pierre JONVILLE-BERA annonce que la dernière enquête visant à évaluer les mesures de minimisation du risque et à recenser les grossesses exposées à un traitement par isotrétinoïne a mis en évidence, à la suite du renforcement du plan de prévention des grossesses (RPPG), que l'incidence totale des grossesses exposées avait diminué, mais que l'automédication persistait. En revanche, l'incidence des grossesses débutées avant le traitement est restée stable. La part des femmes sans contraception n'a pas diminué par rapport au suivi précédent et a même augmenté. Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) a proposé la nécessaire mise à disposition d'une information des patientes, dans la mesure où les Laboratoires ne distribuent pas le carnet-patient à tous les médecins et que certaines patientes obtiennent le produit sans présenter leur carnet-patient au pharmacien. Par ailleurs, les proportions hommes/femmes traités par isotrétinoïne ont évolué : elles étaient d'un tiers de femmes et de deux tiers d'hommes à l'époque du Roacutane® et tendent à s'équilibrer dès que le nom commercial du produit ne fait pas clairement apparaître la présence d'isotrétinoïne. Ceci laisse penser que les médecins sont moins avertis de la présence d'isotrétinoïne. Le CRPV suggère également de renforcer les conditions de délivrance. Il estime que les médecins généralistes, qui ne reçoivent pas le carnet-patient et les documents de prescription, ne disposent pas de toutes les informations nécessaires pour prescrire ce produit en sécurité.

Pierre AMBROSI s'enquiert du degré d'exhaustivité des données relatives aux 85 grossesses menées à terme avec 11 enfants porteurs de malformations rapportées sous isotrétinoïne et du taux de malformations attendu dans une population en l'absence d'isotrétinoïne.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA estime la proportion de malformations à 30 %, mais précise que les malformations ne sont pas toujours détectées à la naissance. Les médecins semblent oublier le caractère tératogène de ce produit : il est inquiétant que 85 femmes aient mené leur grossesse à terme.

Pierre AMBROSI lui demande si elle estime qu'un certain nombre de grossesses et de naissances sous ce produit ne sont pas déclarées.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA répond qu'il n'existe pas de déclaration obligatoire des grossesses exposées. Le CRPV en a connaissance lorsqu'il est sollicité sur le risque existant, lorsque la patiente poursuit sa grossesse ou en cas de malformations.

Pascale DUGAST demande si le CRPV peut savoir si les interruptions de grossesse sont liées ou non à la prise de traitement.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA répond que dans la dernière enquête, la part d'interruption de grossesse est de 69 % avant 15 semaines de grossesse (53 sur 74) et de 6 % après 15 semaines de grossesse. Le CRPV ne sait pas toujours si l'interruption de grossesse résulte de la prise en compte du risque tératogène.

Marie-Laure LAROCHE regrette que la problématique liée au pharmacien n'apparaisse pas alors qu'ils sont les « derniers remparts » et qu'ils délivrent le produit malgré l'absence des documents et des tests de grossesses nécessaires.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD partage ces propos. Les pharmaciens ne disposent pas des informations et des documents en officine. Le renforcement de la communication auprès des pharmaciens limiterait probablement les problèmes rencontrés.

Nathalie DUMARCET rappelle qu'un guide de délivrance du produit leur est spécifiquement destiné. L'ANSM a proposé de renforcer sa communication auprès du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens pour qu'il redescende l'information.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD doute que tous les pharmaciens soient bien informés de l'existence de ce guide.

Nathalie DUMARCET assure que l'ANSM sensibilisera les Laboratoires sur la manière dont ils doivent distribuer ce guide.

Catherine SGRO rappelle que les 5 médicaments actuellement sur le marché ne sont que des génériques – sans spécialité princeps - et qu'il est difficile de faire adhérer les génériqueurs aux problèmes de pharmacovigilance et d'information des professionnels de santé. Il sera peut-être nécessaire d'être davantage contraignants.

Pascale DUGAST partage également les propos relatifs aux pharmaciens. Elle se déclare surprise du nombre élevé de délivrances sans test dans le circuit général. Le fait de donner des noms commerciaux aux génériques est dangereux et pourrait être un moyen de ne pas mentionner le Roacutane®, qui était bien identifié par tous et donc de perdre une information essentielle. Il serait nécessaire de revenir à la mention de la Dénomination commune internationale (DCI).

Nathalie DUMARCET confirme que l'isotrétinoïne n'apparaît plus dans le nom de ces médicaments. Il semblait à ce titre à l'ANSM que la restriction de la prescription initiale aux dermatologues apporterait une sécurité, dans la mesure où ces spécialistes ne peuvent ignorer la présence d'isotrétinoïne dans ces produits. Le dermatologue peut ensuite relayer l'information auprès du médecin généraliste qui renouvellera potentiellement le traitement.

Catherine SGRO estime qu'exiger que la DCI isotrétinoïne soit clairement indiquée sur les boîtes de médicament serait une avancée, car le patient peut également être conscient du risque existant. La prescription en DCI obligatoire pourra participer à la limitation du risque.

Marie-Laure LAROCHE demande si un logo « *interdit aux femmes enceintes* » figure sur les boîtes.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA répond que ce logo avait été testé auprès d'un panel de patientes à la suite des premières enquêtes, mais certaines pensaient qu'il s'agissait d'un médicament contraceptif. Cette idée de logo a ainsi été abandonnée en France, mais d'autres pays l'ont.

Marie-Laure LAROCHE demande si l'ANSM a pu déterminer combien de femmes débutaient une grossesse après avoir été mises sous isotrétinoïne.

Mahmoud ZUREIK répond qu'il est difficile d'évaluer ce nombre dans la mesure où la date de grossesse n'est pas indiquée dans les bases de données et que la période à risque est limitée à un mois après l'arrêt du traitement. Il estime le nombre de grossesses survenues pendant la prise du traitement à une vingtaine.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA répond qu'il s'agissait d'un tiers des grossesses dans l'étude du CRPV.

Michel DOUSTEYSSIER indique que la réalisation des tests de grossesse n'est pas détaillée dans la présentation et demande si des tests urinaires sont pratiqués en surveillance.

Mahmoud ZUREIK précise que les recommandations portent sur des tests sanguins. Pour une durée de traitement de 6 mois, les données de remboursement sont disponibles pour les tests sanguins.

*Annie-Pierre JONVILLE-BERA quitte l'audio conférence.*

Pierre AMBROSI invite la Commission à voter dans un premier temps sur le renforcement de l'information aux pharmaciens sur les modalités de délivrance.

Pascale DUGAST estime qu'il ne faut pas limiter ce renforcement d'information aux pharmaciens, car la prescription du test est médicale.

Nathalie DUMARCET précise que l'ANSM a bien prévu de renforcer l'information auprès de l'Ordre des Médecins et de l'Ordre des Pharmaciens. Elle comprend qu'il s'agit d'ajouter cette demande à la liste des demandes formulées aux laboratoires et propose la formulation suivante « *un plan de communication portant sur les résultats de l'étude ... à l'intention des professionnels de santé y compris les pharmaciens.* »

Catherine SGRO considère plutôt qu'une communication spécifique des firmes à l'intention des pharmaciens est nécessaire. Les génériqueurs ne visent pas les médecins, à moins de leur envoyer une information systématique par courrier.

Nathalie DUMARCET confirme que c'est ce qui leur est demandé.

Loïc DE CALAN s'interroge sur ce qu'attend l'ANSM de l'Ordre des Médecins et si c'est bien le rôle de ce dernier. Il n'a jamais reçu de sa part un courrier d'information sur la prescription d'un médicament.

Pascale DUGAST indique que l'Ordre des Pharmaciens fait des rappels dans ses bulletins et ses lettres.

Marie-Laure LAROCHE estime qu'il est nécessaire de mettre en place des mesures contraignantes pour les pharmaciens.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD explique que le logiciel de délivrance de ce type de produit peut imposer une question bloquante que seul le code du pharmacien peut débloquent.



Pascale DUGAST doute que l'on puisse demander à un éditeur de logiciel de réaliser des blocages, mais elle estime que l'obligation imposée au 1<sup>er</sup> janvier 2015 de prescrire en DCI aidera à résoudre une partie de la problématique.

Michel DOUSTEYSSIER pense qu'il est nécessaire de sensibiliser les pharmaciens dont le rôle est primordial dans le circuit du médicament. On peut insister sur le fait que la délivrance de ce médicament n'est pas une urgence, ce qui permet d'attendre le résultat du test de grossesse. En l'absence des documents réglementaires, aucune dérogation ne doit être possible.

Patrick CARLIER confirme que dans le guide, la présentation du test de grossesse est indispensable à la prescription et à la délivrance.

Nathalie DUMARCET reconnaît que le prescripteur ne doit pas prescrire l'isotrétinoïne s'il ne dispose pas des résultats. Le pharmacien ne doit pas délivrer le produit au-delà des 7 jours suivants la prescription. Le premier rempart est bien le médecin.

Pierre AMBROSI propose la formulation suivante : « *la Commission demande le renforcement de l'information aux prescripteurs et aux pharmaciens* ».

Catherine SGRO souhaite ajouter « *par les firmes et les génériqueurs* », car ces derniers ne font rien.

Pierre AMBROSI propose donc la formulation « *la Commission demande le renforcement de l'information aux prescripteurs et aux pharmaciens par les firmes pharmaceutiques* ».

Antoine PARIENTE note que de nombreuses actions ont été menées sur ce médicament. Il estime que ce n'est pas tant la méconnaissance du contenu des recommandations qui pose problème que la méconnaissance même de l'existence des plans d'actions et des recommandations. Il conviendrait peut-être de rechercher d'autres moyens de communiquer (pop-ups dans les logiciels de prescription, figuration claire sur les boîtes..).

Catherine SGRO souhaite voir apparaître le terme « *information individuelle* » dans le libellé de la question.

- Le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'isotrétinoïne demeure-t-il favorable ?

Pierre AMBROSI invite la Commission, avant de voter sur la question du renforcement de l'information, à voter sur le rapport bénéfice/risque.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité<sup>10</sup>, que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'isotrétinoïne reste favorable*

#### **Mesures de minimisation du risque pour les spécialités à base d'isotrétinoïne :**

- Le renforcement de l'information individuelle aux prescripteurs et aux pharmaciens concernant les modalités de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne par les firmes pharmaceutiques

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'isotrétinoïne favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend à l'unanimité<sup>11</sup> un avis favorable au renforcement de l'information individuelle aux prescripteurs et pharmaciens par les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base d'isotrétinoïne.*

Pierre AMBROSI invite la Commission à se prononcer sur les six autres mesures proposées par l'ANSM.

- Prescription initiale réservée aux dermatologues, renouvellement non restreint

Patrick CARLIER indique qu'il prescrit peu ces spécialités sauf en l'absence de dermatologue disponible. Les patientes se présentent alors chez lui avec leur test de grossesse et leur carnet de suivi, qu'il exige. Il doute que la restriction de la prescription initiale aux seuls dermatologues soit pertinente, car ces derniers ne sont pas toujours facilement accessibles. Par ailleurs, seuls 6 % des généralistes prescrivent ces produits. Il

<sup>10</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL.

<sup>11</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL

suppose que ces 6 % de généralistes sont des prescripteurs réguliers facilement identifiables par les laboratoires. Par ailleurs, les conditions de prescriptions sont étranges : « *médecins ayant l'expérience de l'utilisation de ce médicament* ».

Pierre AMBROSI signale que les dernières données semblent indiquer que les comportements des dermatologues et des généralistes sont similaires.

Michel DOUSTEYSSIER indique qu'il était plutôt favorable à la proposition de prescription initiale restreinte, compte tenu de la forte tératogénicité de ce produit. Il est toutefois plus dubitatif sur le risque psychiatrique, qui paraît majeur. En effet, il ne voit pas comment le dermatologue peut prendre en charge l'interrogatoire initial ni le suivi des patients, qui en revanche sont bien connus de leur médecin traitant. Ce dernier est plus à même de dépister un trouble psychiatrique, une dépression ou un risque suicidaire, ou encore de déceler un changement de comportement de son patient. Le médecin traitant doit être impliqué conjointement à la prescription de ce produit, préalablement et dans le suivi, pour les volets contraception et le risque psychiatrique.

Nathalie DUMARCET confirme que c'est l'objectif du courrier adressé par le dermatologue au médecin traitant, l'avertissant de la mise sous isotrétinoïne de son patient. Par ailleurs, les firmes refuseront de faire une communication individuelle à tous les généralistes. Si la cible est celle des dermatologues, la demande est plus réaliste. Enfin, l'intérêt de restreindre la primo-prescription aux dermatologues repose sur le fait que ces derniers sont davantage en capacité d'adopter une stratégie globale de prise en charge de l'acné sévère, ce qui peut éviter des prescriptions d'isotrétinoïne et donc des risques.

Catherine SGRO suggère de lier cette proposition à celle relative au courrier de liaison entre le dermatologue et le gynécologue ou le médecin généraliste sur les risques et le suivi biologique nécessaire. Ainsi, le médecin généraliste est obligatoirement informé dès lors qu'une prescription initiale est donnée par un dermatologue.

Pierre AMBROSI signale qu'un de ses collègues dermatologues a souligné la nécessité de ne pas ajouter de contraintes supplémentaires. Il lui semble qu'il serait préférable de faire respecter les contraintes actuelles plutôt que d'en ajouter de nouvelles, telles que ce courrier.

Catherine SGRO considère qu'il pourrait s'agir d'un formulaire pré-rempli nécessitant simplement l'ajout du nom du médecin traitant. Elle s'étonne que les conditions de prescription initiale soient respectées dans moins de 50 % des cas, tant par les dermatologues que par les généralistes. Certains dermatologues éprouvent des difficultés à obliger les patientes à avoir une contraception.

Nathalie DUMARCET confirme que le courrier de liaison serait simplement une feuille pré-remplie à signer, que le patient devrait remettre à son médecin traitant. Le bloc-notes pourrait être fourni dans le guide de prescription.

Pierre AMBROSI demande si cette proposition sera contraignante ou un simple souhait.

Mahmoud ZUREIK rappelle l'inquiétude soulevée par les chiffres présentés. Il convient donc de faire le maximum, avec les contraintes nécessaires.

Loïc DE CALAN suppose que les dermatologues libéraux écrivent aux généralistes.

Patrick CARLIER le détrompe. Il découvre souvent qu'un patient est mis sous Roacutane® sans en avoir été informé, sauf si le patient est adressé par son généraliste au dermatologue.

Pierre AMBROSI met au vote le projet d'avis.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'isotrétinoïne favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, par 5 voix pour, 2 voix contre et 4 abstentions<sup>12</sup>, un avis favorable à la restriction des conditions de prescription et de délivrance (CPD) en réservant la prescription initiale aux dermatologues, avec un renouvellement non restreint.*

Hélène BERRUÉ-GAILLARD estime que le médecin généraliste connaît bien ses patients et est plus à même de discuter et faire de la prévention sur les grossesses ou les changements de comportement. Par ailleurs, il est difficile dans certaines régions d'obtenir un rendez-vous avec un dermatologue avant un délai de 6 mois.

---

<sup>12</sup> Voix pour : Loïc DE CALAN, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL ;  
Voix contre : Pierre AMBROSI et Hélène BERRUÉ-GAILLARD ;  
Abstentions : Pascale DUGAST, Michel DOUSTEYSSIER, Patrick CARLIER et Jean LAFOND.

Enfin, l'ajout de contrainte ne lui semble pas pertinent alors que ce sont les modes de communication qui doivent être revus.

Pierre AMBROSI justifie son vote défavorable par le fait que les dernières études semblent montrer que le comportement des dermatologues et des généralistes diffère peu.

- Mise en place d'un plan de gestion de risque (PGR) commun à toutes les spécialités à base d'isotrétinoïne et plan de prévention des grossesses (PPG) intégré dans le PGR

Nathalie DUMARCET explique qu'il s'agit de rassembler toutes les mesures dans un même plan de gestion de risque (PGR) en l'harmonisant pour l'ensemble des médicaments.

Antoine PARIENTE demande où trouver le plan de gestion de risque national.

Nathalie DUMARCET répond que des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) sont régulièrement soumis à l'ANSM et qu'Annie-Pierre BERA est chargée du suivi national des grossesses.

Un évaluateur de l'ANSM précise que le PGR inclurait l'ensemble des risques que l'on peut rencontrer sur toutes les spécialités à base d'isotrétinoïne, dont les grossesses.

Pierre AMBROSI met au vote la proposition d'avis.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'isotrétinoïne favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité<sup>13</sup>, un avis favorable au plan de gestion de risque (PGR) commun à toutes les spécialités à base d'isotrétinoïne. Le programme de prévention de la grossesse (PPG) sera intégré dans ce PGR.*

- Ajout d'un feuillet dans le carnet-patient pour le suivi à l'arrêt du traitement (tests de grossesse)

Nathalie DUMARCET précise que ce feuillet prévoit un nouveau test de grossesse un mois après l'arrêt du traitement, en raison de la persistance du risque tératogène. Le pharmacien devrait s'assurer dans le carnet-patient que le test de grossesse a bien été réalisé.

Thierry VIAL demande quelles sont les recommandations en cas de test de grossesse positif un mois après l'arrêt du traitement.

Nathalie DUMARCET répond que c'est à la femme de prendre sa décision. Elle est informée du risque tératogène.

Pierre AMBROSI met au vote cette proposition.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'isotrétinoïne favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité<sup>14</sup>, un avis favorable à l'ajout d'un feuillet dans le carnet-patient pour le suivi à l'arrêt du traitement (test de grossesse à 1 mois).*

- Mise en place d'un courrier de liaison entre le dermatologue et un professionnel de santé (gynécologue, médecin généraliste) sur les risques et le suivi biologique nécessaire

Antoine PARIENTE suppose que ce courrier doit être adressé aux gynécologues et aux généralistes, afin de couvrir à la fois le risque de grossesse et celui lié aux troubles psychiatriques.

Nathalie DUMARCET le confirme. Les femmes doivent mettre une contraception en place. Si elles ne recourent pas à un gynécologue, c'est au médecin généraliste de la prendre en charge.

Michel DOUSTEYSSIER considère que les femmes qui consultent directement un dermatologue consultent également un gynécologue.

---

<sup>13</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL

<sup>14</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL

Pierre AMBROSI met au vote cette proposition.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'isotrétinoïne favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, par 8 voix pour, 1 voix contre et 2 abstentions<sup>15</sup>, un avis favorable à la mise en place d'un courrier de liaison entre le dermatologue et les professionnels de santé concernés (gynécologue, médecin généraliste) sur les risques de la prise d'isotrétinoïne (dont le risque tératogène et de troubles psychiatriques) et le suivi biologique nécessaire.*

- Ajout dans le guide prescripteur de l'échelle ADRS comme outil d'aide au dialogue entre le prescripteur et le patient

Nathalie DUMARCET rappelle que l'étude a uniquement porté sur les dermatologues, qui ont été peu nombreux à répondre (83).

Mahmoud ZUREIK explique que l'échelle ADRS (Adolescent Depression Rate Scale) n'est pas une échelle de diagnostic, mais un outil proposé aux dermatologues permettant d'entamer une discussion avec le patient sur un risque peu évident à prendre en charge.

Pascale DUGAST demande si la question s'est déjà posée pour d'autres médicaments, tels que le Champix®.

Michel DOUSTEYSSIER estime que le cas du Champix® est différent car il porte sur des personnes concernées par des problèmes d'addiction.

Caroline SEMAILLE précise que le faible taux de réponse est habituel dans ce type d'enquête. Parmi les 83 dermatologues ayant répondu, l'acceptabilité semblait correcte. Il s'agit simplement d'un outil d'aide au dialogue avec le patient.

Pierre AMBROSI met au vote cette proposition.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'isotrétinoïne favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, par 7 voix pour et 4 abstentions<sup>16</sup>, un avis favorable à l'ajout dans le guide prescripteur de l'échelle ADRS (Adolescent Depression Rate Scale) comme outil d'aide au dialogue entre le prescripteur et le patient.*

- Demande aux Laboratoires titulaires, de la mise en place d'une étude évaluant l'efficacité et la sécurité d'un schéma « faible dose » versus « dose AMM » et d'une étude d'impact sur les nouvelles mesures de minimisation du risque

Pierre AMBROSI demande combien de Laboratoires sont concernés et comment mener ce type d'étude.

Nathalie DUMARCET répond qu'ils sont au nombre de quatre. Elle ajoute qu'ils seront prochainement réunis à l'Agence. Les faibles doses sont un sujet d'actualité dans les congrès de dermatologie : elles présentent un intérêt notamment pour prévenir le risque psychiatrique, mais peuvent également entraîner des rechutes et une exposition plus prolongée. Les laboratoires peuvent contacter une CRO (Contract Research Organisation) et contribuer à hauteur de leur part de marché.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD demande s'il existe un effet dose dépendant lié à ces risques.

Nathalie DUMARCET ne dispose pas de données relatives au risque tératogène. Les faibles doses semblent diminuer le risque psychiatrique. Des études sont nécessaires.

Antoine PARIENTE signale qu'il est difficile de faire collaborer plusieurs laboratoires pharmaceutiques ensemble. Il demande si l'Agence a des moyens d'imposer des calendriers de réalisation, au risque de ne pas voir ces études conduites.

Nathalie DUMARCET répond qu'une position ferme de la Commission sur la nécessité de mener une telle étude donnerait davantage de force à l'ANSM pour exiger qu'elle soit faite.

---

<sup>15</sup> Voix pour : Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL ;  
Voix contre : Michel DOUSTEYSSIER ;  
Abstentions : Pierre AMBROSI et Hélène BERRUÉ-GAILLARD.

<sup>16</sup> Voix pour : Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL  
Abstentions : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER et Pascale DUGAST

Hélène BERRUÉ-GAILLARD suppose que les PGR, qui sont des études de cohorte, peuvent fournir des informations.

Nathalie DUMARCET estime que ce plan n'apportera pas de réponse quant à l'intérêt ou non des faibles doses.

Pierre AMBROSI met au vote cette proposition.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'isotrétinoïne favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, par 8 voix pour et 3 abstentions<sup>17</sup>, un avis favorable à la demande aux quatre laboratoires titulaires, la mise en place d'une étude évaluant l'efficacité et la sécurité d'un schéma « faible dose » versus « dose AMM » et d'une étude d'impact sur les nouvelles mesures de minimisation du risque.*

Antoine PARIENTE justifie son abstention par ses doutes sur la portée d'études menées sans calendrier contraignant. Il se déclare sceptique sur la possibilité de réussite d'études observationnelles. Il semble difficile de trouver des patients « vie réelle » traités à faible dose, dans la mesure où les doses recommandées par l'AMM sont généralement appliquées.

Pascale DUGAST demande si l'ANSM a le pouvoir d'imposer la transformation d'un nom fantaisiste en DCI, s'agissant d'un médicament sous surveillance renforcée.

Nathalie DUMARCET répond qu'elle se rapprochera de la Direction juridique de l'Agence. Cela pourrait être envisageable sur un argumentaire solide prouvant que le nom commercial est associé à un risque avéré.

Pierre AMBROSI suggère d'émettre le vœu de mener une étude afin d'examiner l'éventuelle corrélation entre le nom du produit et les mésusages.

Mahmoud ZUREIK rappelle qu'il n'existe pas de différence d'application du PPG entre les quatre noms commerciaux.

Catherine SGRO demande si l'ANSM peut imposer un format de boîte, comportant obligatoirement le nom de la DCI de manière visible.

Pierre AMBROSI doute que cela interpelle le patient, qui ne connaît pas forcément l'isotrétinoïne.

Pascale DUGAST estime que le pharmacien verra mieux la DCI dans le nom de la spécialité que sur la boîte.

Michel DOUSTEYSSIER estime que l'on ne peut pas séparer la dispensation aux hommes et aux femmes, comme ceci a été indiqué pour le Soriatane®.

---

<sup>17</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Loïc DE CALAN, Patrick CARLIER, Pascale DUGAST, Michel DOUSTEYSSIER, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE et Thierry VIAL ;  
Abstentions : Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Antoine PARIENTE et Catherine SGRO

#### 5.1.4 Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque du tiapride (Tiapridal®, tiapride mylan®, tiapride panpharma®, tiapride sandoz®) (Avis)

Khodor CHATILA indique que Tiapridal® est un neuroleptique de première génération de la famille des benzodiazépines. Le princeps est commercialisé en France depuis 1974, et il existe trois génériques. La molécule est disponible dans une quarantaine de pays. Le princeps existe en France sous forme de comprimé sécable à 100 mg, de solution buvable à 5 mg/goutte et de solution injectable à 100 mg/2 ml. Les chiffres de vente ont progressivement diminué entre 2007 et 2011 de 25-30% pour le comprimé et la forme injectable et sont relativement stables pour la solution buvable.

Les indications actuelles du Tiapridal® en France sont les suivantes :

- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique chez l'adulte, ou chez le sujet âgé,
- Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans (6 ans pour la forme comprimé),
- Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité chez l'enfant de plus de 3 ans (6 ans pour la forme comprimé)

La firme propose les évolutions suivantes :

- Suppression de l'indication « *algies intenses et rebelles* » (abrogée en juin 2013),
- Modification de l'intitulé de l'indication « *Chorée et maladie des tics de Gilles de la Tourette* » en « *Chorée sévère dans la maladie de Huntington, forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant* ».

Les données d'efficacité transmises par la firme reposent sur des travaux datant des années 80 pour la plupart, dans lesquels la méthodologie et les populations choisies ne permettaient pas de conclure. Il a donc été nécessaire, pour estimer l'efficacité du produit, d'examiner les recommandations nationales ou internationales ou à défaut de se baser sur les travaux ou avis d'experts.

##### Indication « traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité chez l'adulte au cours de l'éthylisme chronique »

Dans ses recommandations, la Haute Autorité de Santé (HAS) indiquait en 1999 que les neuroleptiques n'ont pas leur place dans le sevrage alcoolique et dans celles de 2009 que les neuroleptiques n'étaient pas recommandés chez les sujets âgés compte tenu du risque de survenue d'effets indésirables (EI) délétères. En 2009, une mise en garde a été ajoutée au résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de tiapride, relative à l'augmentation du risque de mortalité chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques d'après les travaux du pharmacovigilance Working Party de l'EMA.

L'ANSM propose de modifier cette indication comme suit : « *Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité notamment en cas de symptômes psychotiques associés, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé* ».

##### Indication « Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité chez l'enfant »

Les données d'efficacité sont très insuffisantes et Tiapridal® n'est cité dans aucune des recommandations chez l'enfant. Les experts considèrent que les alternatives thérapeutiques dont l'efficacité a été démontrée dans cette population sont disponibles (rispéridone, halopéridol).

L'ANSM propose ainsi de supprimer cette indication.

Khodor CHATILA poursuit sa présentation avec l'indication « Maladie des tics de Gilles de la Tourette » chez l'adulte et l'enfant »

La maladie de Gilles de la Tourette est une maladie orpheline à composante génétique caractérisée par des tics involontaires (moteurs ou sonores, voire mixtes). Les recommandations européennes datant de 2011 considèrent que Tiapridal® a sa place dans cette indication chez l'adulte et l'enfant.

L'ANSM accepte la proposition de modification suivante : « *Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant* ».

##### Indication « Chorées chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans »

La Chorée de Huntington est une maladie orpheline neurodégénérative progressive, qui se déclare chez les adultes âgés de 35 et 50 ans. La prise en charge est multidisciplinaire et principalement symptomatique. Un traitement n'est pas systématiquement nécessaire. Lorsqu'il est nécessaire, un traitement non-pharmacologique doit être privilégié.

On ne dispose pas de données publiées chez l'enfant. Dans la mesure où la Chorée est absente ou légère dans la forme juvénile et que des alternatives sont disponibles, l'ANSM propose de supprimer cette indication chez l'enfant. Même si les données sont insuffisantes chez l'adulte, les experts considèrent que Tiapridal® peut être utile dans cette indication. La modification d'indication proposée par la firme « *Chorée sévère dans la maladie de Huntington* » est acceptable chez l'adulte.

En termes de sécurité, 1 559 cas (3000 EI dont 900 graves) ont été notifiés au Laboratoire au 30 juin 2012, dont plus de 50 % concernaient des sujets âgés. Les effets indésirables sont essentiellement liés au système nerveux central : confusionnels, troubles extrapyramidaux (22% des cas), dyskinésies (18 % des cas), syndrome malin des neuroleptiques (13 % des cas). Les autres EI notables concernent les états confusionnels et les troubles généraux dominés par les hyperthermies. Au niveau national, 908 EI ont été notifiés dont 480 graves. On note une stabilité des déclarations depuis 2000 et un profil des EI semblable à celui décrit au niveau mondial.

En conclusion, Tiapridal® présente un profil de sécurité comparable à celui des antipsychotiques de première génération. Sur le plan cardiaque, la toxicité serait plus fréquente par voie intraveineuse et avec des doses élevées. L'ANSM propose donc de limiter la dose maximale de Tiapridal® à 1 200 mg/jour. Des effets indésirables doivent être ajoutés au résumé des caractéristiques du produit des spécialités à base de tiapride. De même, la diminution du péristaltisme intestinal et le risque d'iléus sont à ajouter dans les mises en garde et précautions d'emplois du RCP.

Il annonce les questions posées à la Commission : Compte-tenu des données présentées, est-elle d'accord avec les conclusions suivantes : le rapport bénéfice/risque de Tiapridal® demeure favorable sous réserve des modifications du RCP, et avec les modifications proposées du RCP :

- Précision des indications (limitations ou suppressions),
- Limitation de la dose maximale (1200 mg/j),
- Ajout des effets indésirables cités,
- Ajout d'une mise en garde sur le risque d'iléus.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD note que toutes les maladies rares concernées par la suppression de l'indication en pédiatrie ne sont pas listées. Elle regrette que les traitements passent par du hors AMM pour les enfants. Les informations manquent sur les proportions de prescription dans les maladies rares entre les adultes et les enfants.

Khodor CHATILLA précise qu'environ 0,04 % des prescriptions sont pédiatriques, souvent dans l'indication Gilles de La Tourette.

Patrick MAISON informe la Commission qu'un registre national existe sur la maladie de Huntington. Dans cette pathologie génétique, les troubles moteurs sont absents chez l'enfant. On ne trouve donc pas de cas infantile dans le registre. La place du Tiapridal® est importante car il s'agit du premier produit utilisé dans la maladie de Huntington en Europe et qui a fait la preuve de son efficacité. Aucun essai comparatif versus placebo n'a été réalisé dans la maladie de Huntington. Un essai comparatif versus tetrabénazine a été mené, cette dernière ayant démontré son efficacité versus placebo.

Marie-Laure LAROCHE note que la HAS ne recommande pas l'utilisation de ce produit dans l'indication relative à l'éthylisme chronique et aux sujets âgés et s'étonne que l'ANSM laisse cette indication en précisant qu'il doit être administré sur une plus courte durée.

Khodor CHATILLA précise que la partie relative à l'éthylisme chronique et aux sujets âgés est enlevée afin de concentrer l'indication sur le caractère antipsychotique du produit.

Marie-Laure LAROCHE en déduit que la proposition consiste à le laisser pour une utilisation psychiatrique sur une courte durée, sans préciser « *éthylisme chronique et sujets âgés* ».

*Jean LAFOND quitte la séance.*

Thierry VIAL considère que le toilettage des indications est parfaitement justifié. L'indication proposée permet de préserver une possibilité d'utilisation dans les maladies rares.

Pierre AMBROSI rappelle que, si les recommandations de la HAS sont en défaveur de l'utilisation de neuroleptique chez les sujets âgés, dans la pratique, des neuroleptiques – autres que Tiapridal® -sont administrés à cette population. L'existence d'une forme liquide administrée en gouttes présente un intérêt pour les gériatres.

Michel DOUSTEYSSIER partage cette remarque. Cette large utilisation chez les personnes âgées n'empêche pas de rappeler aux prescripteurs qu'il existe d'autres moyens de prendre ces patients en charge.

Pascale DUGAST demande, en cas d'éthylisme chronique associé à une dépendance aux benzodiazépines, s'il existe des cas à la marge nécessitant l'utilisation d'un neuroleptique.

Khodor CHATILLA indique dans ce cas que la HAS recommande l'utilisation d'Haldol®.

Pierre AMBROSI invite la Commission à se prononcer sur le rapport bénéfice/risque du Tiapridal®.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité<sup>18</sup>, que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de tiapride reste favorable.

Pierre AMBROSI invite la Commission à se prononcer sur les quatre modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) proposées.

- Précision des indications (limitations ou suppressions)

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de tiapride favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, par 9 voix pour et 1 abstention<sup>19</sup>, un avis favorable à la modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de tiapride pour les indications suivantes :

- Chez l'enfant, les indications doivent être supprimées en dehors de l'indication « Tics de Gilles de la Tourette » qui doit être précisée ainsi « Chez l'enfant : forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant ».
- Chez l'adulte, les indications « l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé » doivent être supprimées. En revanche, celles suivantes peuvent être retenues :
  - o Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité notamment en cas de symptômes psychotiques associés
  - o Chorée sévère dans la maladie de Huntington
  - o Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant ;

Hélène BERRUÉ-GAILLARD justifie son abstention par un manque de connaissance sur l'utilisation en pédiatrie dans les maladies rares.

- Limitation de la posologie maximale à 1200 mg/jour ;

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de tiapride favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité<sup>20</sup>, un avis favorable à la limitation de la posologie maximale à 1200 mg/jour des spécialités à base de tiapride.

- Ajout d'effets indésirables

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de tiapride favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité<sup>21</sup>, un avis favorable à l'ajout dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de tiapride, de certains effets indésirables tels que confusion, hallucination, pneumonie par fausses routes.

- Mise en garde sur le risque de diminution du péristaltisme intestinal/iléus et sur le risque d'effet anticholinergique lors d'un traitement prolongé.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de tiapride favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité<sup>22</sup>, un avis favorable à l'ajout dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de tiapride, d'une mise en garde sur le risque de diminution du péristaltisme intestinal/iléus et sur le risque d'effet anticholinergique lors d'un traitement prolongé.

## 6 Questions diverses (information)

En l'absence de questions, le Président clôt la séance à 16 heures 29.

<sup>18</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL

<sup>19</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL ;

Abstention : Hélène BERRUÉ-GAILLARD

<sup>20</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL.

<sup>21</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL.

<sup>22</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL.



## ADDENDUM

### AU COMPTE-RENDU DE LA SEANCE (N°12) DU 25 NOVEMBRE 2014 DE LA COMMISSION DE SUIVI DU RAPPORT ENTRE LES BENEFICES ET LES RISQUES DES PRODUITS DE SANTE

Pages 13 à 21

#### 5.1.3 Révision du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'isotrétinoïne (acnetrait®, contracne®, curacne® et procuta®) (Avis)

Nathalie DUMARCET rappelle que le Roacutane® n'est plus commercialisé depuis octobre 2008. Quatre spécialités génériques sont concernées aujourd'hui en France : Curacne®, Contracne®, Procuta® et Acnetrait®, dans l'indication d'acnés sévères résistantes à une cure appropriée d'antibiothérapie par voie systémique associée à un traitement topique. Le service médical rendu (SMR) est jugé important. Les spécialités à base d'isotrétinoïne sont classées sur la liste I (« substances vénéneuses ») et doivent être prescrites par des médecins ayant l'expérience de leur utilisation. Un plan de prévention des grossesses (PPG) pour les femmes en âge de procréer a été mis en place en 1997 et renforcé en 2008, avec l'ajout d'un carnet-patiente. Les ventes de ces spécialités ont diminué entre 2007 et 2012.

Une première étude menée par l'ANSM sur l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'Assurance maladie visait à vérifier si l'isotrétinoïne était bien prescrite en deuxième ligne après un traitement par antibiotiques oraux. 3 245 patients ayant initié un traitement oral entre 2007 et 2012 ont été inclus (60 000 sujets ont initié un traitement par isotrétinoïne orale en France en 2012). L'âge médian à l'initiation du traitement est de 18 ans chez les hommes et de 26 ans chez les femmes. 93,8 % des initiations étaient effectuées par des médecins libéraux, dont 85,4 % par des dermatologues. Moins d'une prescription sur deux a respecté la condition de prescription de deuxième ligne. Les données de 2013 indiquent que les dermatologues et les généralistes se situent à peu près au même niveau dans le respect de la prescription en deuxième ligne.

Une publication de 2013 confirme l'efficacité du produit et indique que 20 % des patients nécessitent des cures répétées. Une autre étude fait état d'une meilleure biodisponibilité du produit lorsqu'il est pris avec de la nourriture et qu'il existe des rechutes quand la dose totale cumulée est inférieure à 120-150 mg/kg. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) précise que le traitement doit démarrer à 0,5 mg/kg/jour et peut ensuite monter jusqu'à 1 mg/kg/jour. L'effet est maximal avec une dose cumulée de 120 à 150 mg/kg. Une cure d'isotrétinoïne dure environ 6 mois. Une autre étude de 2013 souligne l'intérêt des faibles doses (< 0,5 mg/kg/jour) pour diminuer les effets indésirables (EI) du produit. Avec 1 mg/kg/jour, le risque de cicatrices est excessif, mais avec une faible dose (10 mg/jour), le risque de rechute est plus élevé et la durée du traitement allongée.

En 2003, l'EMA (devenue EMA) a recommandé de commencer le traitement avec 0,5 mg/kg/jour, de ne pas traiter les enfants de moins de 12 ans et de faire une surveillance hépatique et lipidique avant traitement, un mois après le traitement puis tous les 3 mois. Les recommandations de l'Afssaps de 2007 (AMM) précisent que le produit doit être pris en cas d'échec des traitements précédents bien menés, c'est-à-dire pendant 3 mois et avec une bonne observance.

Concernant les données liées à la sécurité d'emploi, le profil de risque retrouvé dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) correspond en majorité aux effets indésirables déjà mentionnés dans l'AMM : notamment risque de troubles psychiatriques et risque tératogène.

Addendum compte-rendu séance du 25 novembre 2014

Commenté [E1]: « 94% » sont supprimés et remplacés par « 85,4% »

Commenté [E2]: Ajout qui a bien été dit dans la présentation

Les affections psychiatriques sont les cas les plus notifiés : troubles du comportement, anxiété, troubles du sommeil, idées suicidaires et suicides. Le lien entre ces troubles et l'isotrétinoïne n'a toutefois pas été formellement établi. On rapporte également des affections de la peau et des tissus sous cutanés, des affections musculo-squelettiques et systémiques, des affections gastro-intestinales et des cas d'affections du système nerveux.

Une étude a été réalisée en 2011 afin d'évaluer l'acceptabilité de l'utilisation de l'échelle ADRS (Adolescent Depression Rate Scale) comme outil d'aide au repérage des symptômes dépressifs pour le clinicien, mais n'a pas été concluante en raison d'un problème de représentativité (peu de dermatologues, pas de généraliste et du très faible nombre de patients participant). Il ne paraît pas envisageable d'imposer l'utilisation de l'ADRS aux médecins prescripteurs d'isotrétinoïne orale.

Concernant le risque tératogène, des enquêtes de pharmacovigilance ont été menées entre 1987 et 2011. Dans le cadre du renforcement du PPG, l'utilisation du carnet-patient (mis en place en 2009), imposant de mentionner le résultat du test de grossesse, est en principe obligatoire depuis mars 2010. Entre 2007 et 2011, 136 grossesses ont été notifiées, dont 83 avant et 47 après le renforcement du PPG, qui semble avoir eu un léger impact (incidence des grossesses exposées a diminué). Néanmoins, dans cette enquête, après mars 2010, 7 traitements ont été initiés alors que les femmes étaient enceintes, 24 grossesses ont débuté pendant le traitement et 11 à l'arrêt du traitement, alors que le risque tératogène subsiste dans les 5 semaines suivant l'arrêt. Entre 1987 et 2011, 741 grossesses exposées à l'isotrétinoïne pendant la période à risque tératogène ont été notifiées, dont 553 (75%) d'issue connue, incluant 430 interruptions volontaires de grossesses, 1 mort in utero, 11 interruptions de grossesses pour malformation et 11 naissances avec malformations (soit 22 fœtus souffrant de malformations).

Nathalie DUMARCET poursuit sa présentation avec une deuxième étude de cohorte menée par l'ANSM sur l'EGB qui a évalué le respect des recommandations du PPG relatives à la réalisation de tests de grossesse. Un test de grossesse doit être réalisé dans les 3 jours précédant chaque prescription, et la délivrance effectuée au plus tard 7 jours après la prescription. Les remboursements de tests de grossesse sériques ou urinaires effectués en laboratoire ont été évalués. Cette étude a inclus 1 367 patientes qui ont initié un traitement par isotrétinoïne orale entre 2007 et 2013. Les résultats montrent que seules 63 % d'entre elles ont effectué un test de grossesse dans les conditions de l'AMM avant l'initiation du traitement. Et que lors des renouvellements, seules 32 % ont effectué un test de grossesse pour chaque prescription dans les conditions de l'AMM. Les patientes qui ont eu un test de grossesse à l'initiation puis à chaque renouvellement ne représentent que 27 % de la cohorte. Enfin, seules 12 % ont eu un test de grossesse remboursé après l'arrêt du traitement. Avant de commencer un traitement, aucun test de grossesse remboursable n'est réalisé conformément à l'AMM dans 32% des cas lorsque l'isotrétinoïne orale est initiée par un dermatologue versus 63 % lorsqu'elle est prescrite par un généraliste.

Le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA), saisi par les Pays-Bas, prévoit une discussion en octobre 2015 sur le risque tératogène associé au traitement par isotrétinoïne. L'ANSM a communiqué ses études au PRAC. Tous les effets indésirables sont bien identifiés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités. Des lettres d'information ont été adressées en 1998, 2007, 2009 et 2010 aux professionnels de santé. En 2012, l'ANSM a rédigé un document d'information spécifique destiné aux patients, sur demande. Les Laboratoires envoient par ailleurs un guide de prescription aux prescripteurs et un guide de délivrance aux pharmaciens. Ils distribuent également, sur demande, des carnets-patientes et des formulaires d'accord de soins.

L'ANSM conclut à un bénéfice/risque (B/R) positif, mais considère qu'il est nécessaire de renforcer les conditions de prescription et de délivrance (CPD) en raison de l'existence de risques de troubles psychiatriques et tératogènes. L'ANSM propose ainsi :

- Une restriction des CPD : Prescription initiale réservée aux dermatologues avec un renouvellement non restreint aux dermatologues,
- Un plan de gestion de risque (PGR), commun à toutes les spécialités (Core-RMP). Le PPG sera intégré dans le PGR,
- L'ajout d'un feuillet dans le carnet-patient pour le suivi à l'arrêt du traitement (tests de grossesse),
- Un courrier de liaison entre le dermatologue et les professionnels de santé concernés (gynécologue, médecin généraliste) sur les risques liés à la prise d'isotrétinoïne (dont le risque tératogène et les troubles psychiatriques) et le suivi biologique nécessaire,
- L'ajout dans le guide prescripteur de l'échelle ADRS comme outil d'aide au dialogue entre le prescripteur et le patient.

Commenté [E3]: « 83 avant et 47 après » sont supprimés et remplacés par « 84 avant et 49 après »

Commenté [E4]: « les 5 semaines » sont remplacés par « le mois »

Commenté [E5]:

L'ANSM souhaite présenter les résultats des deux études qu'elle a menées sur l'EGB (étude de la prescription en deuxième ligne après un traitement par antibiotiques et étude sur l'observance des recommandations du PPG relatives à la réalisation de tests de grossesse) et des mesures qu'elles envisagent aux Laboratoires, à l'association de patients (AVRG) et aux professionnels de santé.

L'Agence envisage de demander aux Laboratoires la mise en place de documents de minimisation du risque, d'un plan de communication portant sur les résultats de ces deux études et sur les nouvelles mesures de minimisation des risques et la place de l'isotrétinoïne en 2<sup>ème</sup> ligne.

Enfin, elle souhaite leur demander de réaliser une étude clinique visant à évaluer, en termes d'efficacité et de sécurité, le schéma à faible dose versus celui à dose usuelle (AMM) afin de vérifier l'impact sur les troubles psychiatriques. A ce stade l'Agence ne souhaite pas de modification de l'AMM.

Enfin, l'Agence demandera aux Laboratoires de renforcer la diffusion du carnet-patient de l'ANSM.

Elle communiquera les conclusions de la révision à la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé et à la Société Française de Dermatologie, qui rédige actuellement des recommandations de prise en charge de l'acné.

*Annie-Pierre JONVILLE-BERA, expert externe, responsable du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Tours en charge du suivi de pharmacovigilance des grossesses exposées à l'isotrétinoïne, intervient en audio conférence.*

Annie-Pierre JONVILLE-BERA annonce que la dernière enquête visant à évaluer les mesures de minimisation du risque et à recenser les grossesses exposées à un traitement par isotrétinoïne a mis en évidence, à la suite du renforcement du plan de prévention des grossesses (RPPG), que l'incidence totale des grossesses exposées avait diminué, mais que l'automédication persistait. En revanche, l'incidence des grossesses débutées avant le traitement est restée stable. La part des femmes sans contraception n'a pas diminué par rapport au suivi précédent et a même augmenté. Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) a proposé la nécessaire mise à disposition d'une information des patientes, dans la mesure où les Laboratoires ne distribuent pas le carnet-patient à tous les médecins et que certaines patientes obtiennent le produit sans présenter leur carnet-patient au pharmacien. Par ailleurs, les proportions hommes/femmes traités par isotrétinoïne ont évolué : elles étaient d'un tiers de femmes et de deux tiers d'hommes à l'époque du Roacutane® et tendent à s'équilibrer dès que le nom commercial du produit ne fait pas clairement apparaître la présence d'isotrétinoïne. Ceci laisse penser que les médecins sont moins avertis de la présence d'isotrétinoïne. Le CRPV suggère également de renforcer les conditions de délivrance. Il estime que les médecins généralistes, qui ne reçoivent pas le carnet-patient et les documents de prescription, ne disposent pas de toutes les informations nécessaires pour prescrire ce produit en sécurité.

Pierre AMBROSI s'enquiert du degré d'exhaustivité des données relatives aux 85 grossesses menées à terme avec 11 enfants porteurs de malformations rapportées sous isotrétinoïne et du taux de malformations attendu dans une population en l'absence d'isotrétinoïne.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA estime la proportion de malformations à 30 %, mais précise que les malformations ne sont pas toujours détectées à la naissance. Les médecins semblent oublier le caractère tératogène de ce produit : il est inquiétant que 85 femmes aient mené leur grossesse à terme.

Pierre AMBROSI lui demande si elle estime qu'un certain nombre de grossesses et de naissances sous ce produit ne sont pas déclarées.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA répond qu'il n'existe pas de déclaration obligatoire des grossesses exposées. Le CRPV en a connaissance lorsqu'il est sollicité sur le risque existant, lorsque la patiente poursuit sa grossesse ou en cas de malformations.

Pascal DUGAST demande si le CRPV peut savoir si les interruptions de grossesse sont liées ou non à la prise de traitement.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA répond que dans la dernière enquête, la part d'interruption de grossesse est de 69 % avant 15 semaines de grossesse (53 sur 74) et de 6 % après 15 semaines de grossesse. Le CRPV ne sait pas toujours si l'interruption de grossesse résulte de la prise en compte du risque tératogène.

Marie-Laure LAROCHE regrette que la problématique liée au pharmacien n'apparaisse pas alors qu'ils sont les « derniers remparts » et qu'ils délivrent le produit malgré l'absence des documents et des tests de grossesses nécessaires.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD partage ces propos. Les pharmaciens ne disposent pas des informations et des documents en officine. Le renforcement de la communication auprès des pharmaciens limiterait probablement les problèmes rencontrés.

Nathalie DUMARCET rappelle qu'un guide de délivrance du produit leur est spécifiquement destiné. L'ANSM a proposé de renforcer sa communication auprès du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens pour qu'il redescende l'information.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD doute que tous les pharmaciens soient bien informés de l'existence de ce guide.

Nathalie DUMARCET assure que l'ANSM sensibilisera les Laboratoires sur la manière dont ils doivent distribuer ce guide.

Catherine SGRO rappelle que les 5 médicaments actuellement sur le marché ne sont que des génériques – sans spécialité princeps - et qu'il est difficile de faire adhérer les génériqueurs aux problèmes de pharmacovigilance et d'information des professionnels de santé. Il sera peut-être nécessaire d'être davantage contraignants.

Pascale DUGAST partage également les propos relatifs aux pharmaciens. Elle se déclare surprise du nombre élevé de délivrances sans test dans le circuit général. Le fait de donner des noms commerciaux aux génériques est dangereux et pourrait être un moyen de ne pas mentionner le Roacutane®, qui était bien identifié par tous et donc de perdre une information essentielle. Il serait nécessaire de revenir à la mention de la Dénomination commune internationale (DCI).

Nathalie DUMARCET confirme que l'isotrétinoïne n'apparaît plus dans le nom de ces médicaments. Il semblait à ce titre à l'ANSM que la restriction de la prescription initiale aux dermatologues apporterait une sécurité, dans la mesure où ces spécialistes ne peuvent ignorer la présence d'isotrétinoïne dans ces produits. Le dermatologue peut ensuite relayer l'information auprès du médecin généraliste qui renouvellera potentiellement le traitement.

Catherine SGRO estime qu'exiger que la DCI isotrétinoïne soit clairement indiquée sur les boîtes de médicament serait une avancée, car le patient peut également être conscient du risque existant. La prescription en DCI obligatoire pourra participer à la limitation du risque.

Marie-Laure LAROCHE demande si un logo « *interdit aux femmes enceintes* » figure sur les boîtes.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA répond que ce logo avait été testé auprès d'un panel de patientes à la suite des premières enquêtes, mais certaines pensaient qu'il s'agissait d'un médicament contraceptif. Cette idée de logo a ainsi été abandonnée en France, mais d'autres pays l'ont.

Marie-Laure LAROCHE demande si l'ANSM a pu déterminer combien de femmes débutaient une grossesse après avoir été mises sous isotrétinoïne.

Mahmoud ZUREIK répond qu'il est difficile d'évaluer ce nombre dans la mesure où la date de grossesse n'est pas indiquée dans les bases de données et que la période à risque est limitée à un mois après l'arrêt du traitement. Il estime le nombre de grossesses survenues pendant la prise du traitement à une vingtaine.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA répond qu'il s'agissait d'un tiers des grossesses dans l'étude du CRPV.

Michel DOUSTEYSSIER indique que la réalisation des tests de grossesse n'est pas détaillée dans la présentation et demande si des tests urinaires sont pratiqués en surveillance.

Mahmoud ZUREIK précise que les recommandations portent sur des tests sanguins. Pour une durée de traitement de 6 mois, les données de remboursement sont disponibles pour les tests sanguins.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA quitte l'audio conférence.

Pierre AMBROSI invite la Commission à voter dans un premier temps sur le renforcement de l'information aux pharmaciens sur les modalités de délivrance.

Pascale DUGAST estime qu'il ne faut pas limiter ce renforcement d'information aux pharmaciens, car la prescription du test est médicale.

Nathalie DUMARCET précise que l'ANSM a bien prévu de renforcer l'information auprès de l'Ordre des Médecins et de l'Ordre des Pharmaciens. Elle comprend qu'il s'agit d'ajouter cette demande à la liste des demandes formulées aux laboratoires et propose la formulation suivante « *un plan de communication portant sur les résultats de l'étude ... à l'intention des professionnels de santé y compris les pharmaciens.* »

Catherine SGRO considère plutôt qu'une communication spécifique des firmes à l'intention des pharmaciens est nécessaire. Les génériqueurs ne visent pas les médecins, à moins de leur envoyer une information systématique par courrier.

Nathalie DUMARCET confirme que c'est ce qui leur est demandé.

Loïc DE CALAN s'interroge sur ce qu'attend l'ANSM de l'Ordre des Médecins et si c'est bien le rôle de ce dernier. Il n'a jamais reçu de sa part un courrier d'information sur la prescription d'un médicament.

Pascale DUGAST indique que l'Ordre des Pharmaciens fait des rappels dans ses bulletins et ses lettres.

Marie-Laure LAROCHE estime qu'il est nécessaire de mettre en place des mesures contraignantes pour les pharmaciens.

Hélène BERRUÉ-GAILLARD explique que le logiciel de délivrance de ce type de produit peut imposer une question bloquante que seul le code du pharmacien peut débloquer.

Pascale DUGAST doute que l'on puisse demander à un éditeur de logiciel de réaliser des blocages, mais elle estime que l'obligation imposée au 1<sup>er</sup> janvier 2015 de prescrire en DCI aidera à résoudre une partie de la problématique.

Michel DOUSTEYSSIER pense qu'il est nécessaire de sensibiliser les pharmaciens dont le rôle est primordial dans le circuit du médicament. On peut insister sur le fait que la délivrance de ce médicament n'est pas une urgence, ce qui permet d'attendre le résultat du test de grossesse. En l'absence des documents réglementaires, aucune dérogation ne doit être possible.

Patrick CARLIER confirme que dans le guide, la présentation du test de grossesse est indispensable à la prescription et à la délivrance.

Nathalie DUMARCET reconnaît que le prescripteur ne doit pas prescrire l'isotrétinoïne s'il ne dispose pas des résultats. Le pharmacien ne doit pas délivrer le produit au-delà des 7 jours suivants la prescription. Le premier rempart est bien le médecin.

Pierre AMBROSI propose la formulation suivante : « *la Commission demande le renforcement de l'information aux prescripteurs et aux pharmaciens* ».

Catherine SGRO souhaite ajouter « *par les firmes et les génériqueurs* », car ces derniers ne font rien.

Pierre AMBROSI propose donc la formulation « *la Commission demande le renforcement de l'information aux prescripteurs et aux pharmaciens par les firmes pharmaceutiques* ».

Antoine PARIENTE note que de nombreuses actions ont été menées sur ce médicament. Il estime que ce n'est pas tant la méconnaissance du contenu des recommandations qui pose problème que la méconnaissance même de l'existence des plans d'actions et des recommandations. Il conviendrait peut-être de rechercher d'autres moyens de communiquer (pop-ups dans les logiciels de prescription, figuration claire sur les boîtes..).

Catherine SGRO souhaite voir apparaître le terme « *information individuelle* » dans le libellé de la question.

- Le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'isotrétinoïne demeure-t-il favorable ?

Pierre AMBROSI invite la Commission, avant de voter sur la question du renforcement de l'information, à voter sur le rapport bénéfice/risque.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,*

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité<sup>1</sup>, que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'isotrétinoïne reste favorable*

#### **Mesures de minimisation du risque pour les spécialités à base d'isotrétinoïne :**

- Le renforcement de l'information individuelle aux prescripteurs et aux pharmaciens concernant les modalités de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne par les firmes pharmaceutiques

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,*

*Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'isotrétinoïne favorable,*  
*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend à l'unanimité<sup>2</sup> un avis favorable au renforcement de l'information individuelle aux prescripteurs et pharmaciens par les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base d'isotrétinoïne.*

Pierre AMBROSI invite la Commission à se prononcer sur les six autres mesures proposées par l'ANSM.

- Prescription initiale réservée aux dermatologues, renouvellement non restreint

Patrick CARLIER indique qu'il prescrit peu ces spécialités sauf en l'absence de dermatologue disponible. Les patientes se présentent alors chez lui avec leur test de grossesse et leur carnet de suivi, qu'il exige. Il doute que la restriction de la prescription initiale aux seuls dermatologues soit pertinente, car ces derniers ne sont pas toujours facilement accessibles. Par ailleurs, seuls **13,5 %** des généralistes prescrivent ces produits. Il suppose que ces **13,5 %** de généralistes sont des prescripteurs réguliers facilement identifiables par les laboratoires. Par ailleurs, les conditions de prescriptions sont étranges : « *médecins ayant l'expérience de l'utilisation de ce médicament* ».

**Commenté [E6]:** « 6% » sont supprimés et remplacés par « 13,5% » : chiffre erroné en raison des « 94 % » de prescription initiale par des dermatologues, annoncés en début de présentation.

Pierre AMBROSI signale que les dernières données semblent indiquer que les comportements des dermatologues et des généralistes sont similaires.

**Commenté [E7]:** Même modification

Michel DOUSTEYSSIER indique qu'il était plutôt favorable à la proposition de prescription initiale restreinte, compte tenu de la forte tératogénéicité de ce produit. Il est toutefois plus dubitatif sur le risque psychiatrique, qui paraît majeur. En effet, il ne voit pas comment le dermatologue peut prendre en charge l'interrogatoire initial ni le suivi des patients, qui en revanche sont bien connus de leur médecin traitant. Ce dernier est plus à même de dépister un trouble psychiatrique, une dépression ou un risque suicidaire, ou encore de déceler un changement de comportement de son patient. Le médecin traitant doit être impliqué conjointement à la prescription de ce produit, préalablement et dans le suivi, pour les volets contraception et le risque psychiatrique.

Nathalie DUMARCET confirme que c'est l'objectif du courrier adressé par le dermatologue au médecin traitant, l'avertissant de la mise sous isotrétinoïne de son patient. Par ailleurs, les firmes refuseront de faire une communication individuelle à tous les généralistes. Si la cible est celle des dermatologues, la demande est plus réaliste. Enfin, l'intérêt de restreindre la primo-prescription aux dermatologues repose sur le fait que ces derniers sont davantage en capacité d'adopter une stratégie globale de prise en charge de l'acné sévère, ce qui peut éviter des prescriptions d'isotrétinoïne et donc des risques.

<sup>1</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL.

<sup>2</sup> Voix pour : Pierre AMBROSI, Hélène BERRUÉ-GAILLARD, Patrick CARLIER, Loïc DE CALAN, Michel DOUSTEYSSIER, Pascale DUGAST, Jean LAFOND, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL.

Catherine SGRO suggère de lier cette proposition à celle relative au courrier de liaison entre le dermatologue et le gynécologue ou le médecin généraliste sur les risques et le suivi biologique nécessaire. Ainsi, le médecin généraliste est obligatoirement informé dès lors qu'une prescription initiale est donnée par un dermatologue.

Pierre AMBROSI signale qu'un de ses collègues dermatologues a souligné la nécessité de ne pas ajouter de contraintes supplémentaires. Il lui semble qu'il serait préférable de faire respecter les contraintes actuelles plutôt que d'en ajouter de nouvelles, telles que ce courrier.

Catherine SGRO considère qu'il pourrait s'agir d'un formulaire pré-rempli nécessitant simplement l'ajout du nom du médecin traitant. Elle s'étonne que les conditions de prescription initiale soient respectées dans moins de 50 % des cas, tant par les dermatologues que par les généralistes. Certains dermatologues éprouvent des difficultés à obliger les patientes à avoir une contraception.

Nathalie DUMARCET confirme que le courrier de liaison serait simplement une feuille pré-remplie à signer, que le patient devrait remettre à son médecin traitant. Le bloc-notes pourrait être fourni dans le guide de prescription.

Pierre AMBROSI demande si cette proposition sera contraignante ou un simple souhait.

Mahmoud ZUREIK rappelle l'inquiétude soulevée par les chiffres présentés. Il convient donc de faire le maximum, avec les contraintes nécessaires.

Loïc DE CALAN suppose que les dermatologues libéraux écrivent aux généralistes.

Patrick CARLIER le détrompe. Il découvre souvent qu'un patient est mis sous Roacutane® sans en avoir été informé, sauf si le patient est adressé par son généraliste au dermatologue.

Pierre AMBROSI met au vote le projet d'avis.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,  
Considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'isotrétinoïne favorable,  
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, par 5 voix pour, 2 voix contre et 4 abstentions<sup>3</sup>, un avis favorable à la restriction des conditions de prescription et de délivrance (CPD) en réservant la prescription initiale aux dermatologues, avec un renouvellement non restreint.*

Hélène BERRUÉ-GAILLARD estime que le médecin généraliste connaît bien ses patients et est plus à même de discuter et faire de la prévention sur les grossesses ou les changements de comportement. Par ailleurs, il est difficile dans certaines régions d'obtenir un rendez-vous avec un dermatologue avant un délai de 6 mois. Enfin, l'ajout de contrainte ne lui semble pas pertinent alors que ce sont les modes de communication qui doivent être revus.

Pierre AMBROSI justifie son vote défavorable par le fait que les dernières études semblent montrer que le comportement des dermatologues et des généralistes diffère peu.

---

<sup>3</sup>Voix pour : Loïc DE CALAN, Marie-Laure LAROCHE, Antoine PARIENTE, Catherine SGRO et Thierry VIAL ;  
Voix contre : Pierre AMBROSI et Hélène BERRUÉ-GAILLARD ;  
Abstentions : Pascale DUGAST, Michel DOUSTEYSSIER, Patrick CARLIER et Jean LAFOND.