

Direction de la surveillance
Pôle pilotage
Personne en charge : B. Jacquot

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 15 décembre 2020

Ordre du jour

Programme de séance

| | Sujets abordés | Action |
|-----------|--|------------------|
| 1. | Introduction | |
| 1.1 | Ordre du jour | Pour adoption |
| 1.2 | Gestion des liens d'intérêts | Pour information |
| 2. | Dossiers Produits – Substances | |
| 2.1 | Suivi national de PV de la spécialité PROTOPIC (tacrolimus) | Pour discussion |
| 2.2 | Suivi national de PV de la spécialité TOCTINO (alitrétinoïne) | Pour discussion |
| 2.3 | Suivi national de PV de la spécialité BEXSERO (Vaccin méningococcique groupe B) | Pour discussion |
| 2.4 | Suivi national de PV des spécialités ZELBORAF (vémurafénib) et COTELLIC (cobimétinib) | Pour discussion |
| 2.5 | Suivi national de PV de la spécialité EXJADE (Déférasirox) | Pour discussion |
| 2.6 | Enquête nationale de PV relative aux progestatifs (hors acétate de cyprotérone) et au risque de méningiome | Pour discussion |
| 3. | Point divers | |

Participants

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent | Absent /excusé |
|--|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Membres | | | |
| BAUDRU Patrick | Membre titulaire | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| DRICI Milou-Daniel | Membre titulaire | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| FEDRIZZI Sophie | Membre suppléant | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GERSON Michel | Membre titulaire | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| JONVILLE BERA Annie Pierre | Membre titulaire et experte ponctuelle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LAGARCE Laurence | Membre titulaire | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| LAMBERT Didier | Membre titulaire | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LE BELLER Christine | Membre suppléante et experte ponctuelle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LEBRUN-VIGNES Bénédicte | Membre titulaire | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MASMOUDI Kamel | Membre titulaire | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MIREMONT Ghada | Membre titulaire | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PELÉ Gérard | Membre suppléant | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PERAULT-POCHAT Marie-Christine | Membre titulaire | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PIERSON Marie-Michèle | Membre titulaire | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Experts | | | |
| DURRIEUX Geneviève | Experte ponctuelle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GRAS-CHAMPEL Valérie | Experte ponctuelle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GUILLEMANT MASSY Nathalie | Experte ponctuelle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| TEBACHER-ALT Martine | Experte ponctuelle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| VALNET-RABIER Marie Blanche | Experte ponctuelle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ANSM | | | |
| DIRECTION DE LA SURVEILLANCE | | | |
| MOUNIER Céline | Directrice | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle sécurisation | | | |
| FERARD Claire | Cheffe de pôle / Modérateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ABANE Mouna | Évaluatrice | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PAGE Annabelle | Évaluatrice | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| TONNAY Véronique | Évaluatrice | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle pilotage | | | |
| JACQUOT Baptiste | Évaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LAGUIDE Christine | Chargée de supervision | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle gestion du signal | | | |
| BIDAULT Irène | Évaluatrice | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BIENVENU Jean-Baptiste | Évaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE | | | |
| Pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie | | | |

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent | Absent /excusé |
|---|--|-------------------------------------|--------------------------|
| CHEMALA Katia | Evaluatrice | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DAYANI Pauline | Evaluatrice | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| TARDIEU Marie | Evaluatrice | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| YOLDJIAN Isabelle | Cheffe de pôle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES | | | |
| Pôle vaccins, antibiotiques, antifongiques et anti-parasitaires | | | |
| JACQUET Alexis | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| RICHEBOURG Nicolas | Stagiaire | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusion, nutrition parentérale et antidotes | | | |
| CROMMELYNCK Samuel | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DUMARCET Nathalie | Cheffe de pôle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

1.2. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

| Lien(s) identifié(s) | | | | | |
|----------------------|-------------------------|---|----------------|--------------------------|---|
| Dossier | Nom Prénom | Type de lien | Niveau de lien | Période | Si lien niveau 2 |
| 2.6 | GERSON Michel | Réalisation d'une vidéo financée par Mylan | 1 | 2017 | Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |
| 2.6 | DRICI Milou-Daniel | Participation à des travaux scientifiques financés par SANOFI | 1 | 2015 à 2019 | Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |
| 2.3 + 2.5 + 2.6 | LEBRUN VIGNES Bénédicte | Participation à des travaux scientifiques financés par NOVARTIS | 1 | 10/10/2013 à aujourd'hui | Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |
| 2.6 | MASMOUDI Kamel | Invitation à des congrès de neurologie organisés par Teva | 1 | 01/01/2013 à aujourd'hui | Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |

| | | | | | |
|-----------------|--------------------------------|--|---|--------------|---|
| 2.6 | PELE Gérard | Administrateur d'activités qui ont bénéficié d'un financement par MSD et Janssen | 1 | 2018 | Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |
| 2.3 ; 2.5 ; 2.6 | PERAULT-POCHAT Marie-Christine | Présidence d'activités qui ont bénéficié d'un financement par Novartis | 1 | 2014 et 2016 | Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |

Dossiers

Nom du dossier : Suivi national de PV de la spécialité PROTOPIC® (tacrolimus)

| | |
|-----------------------------|--|
| Laboratoires | Laboratoires Astellas et Léo Pharma |
| Direction produit concernée | Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares |
| Experts | CRPV de Toulouse |

Présentation du dossier

Introduction

La forme topique tacrolimus PROTOPIC® fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance sur le risque de cancer, en particulier de lymphomes et cancers cutanés depuis 2008. Quatre points ont été présentés depuis la mise en place de ce suivi, en 2008, 2011, 2014 et 2019. L'objectif de ce cinquième rapport consiste à actualiser les données sur les notifications de lymphomes et cancers sous PROTOPIC® 0,1% et 0,03%. Depuis avril 2019, un générique du PROTOPIC® 0,1% (TAKROZEM®) a été commercialisé.

Méthode

Les cas de cancers et lymphomes enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) entre le 01/01/2019 et le 30/08/2020 ainsi que les observations françaises et internationales de la firme pharmaceutique ont été analysés. Une détection de signaux a été effectuée sur l'ensemble des effets indésirables. Une description des chiffres de ventes et des prescriptions (THIN-Cégédim) du PROTOPIC® et du TAKROZEM® a été réalisée.

Résultats et Discussion du rapporteur

En France, une observation a été notifiée dans la Base Nationale de Pharmacovigilance : 1 lymphome de Hodgkin. La firme pharmaceutique a transmis 3 observations: 1 carcinome basocellulaire, 1 lymphome T cellulaire et 1 lymphome sans précision. Au niveau international, seulement 3 cas supplémentaires de lymphomes et cancers sous PROTOPIC® ont été rapportés par la firme: 1 lymphome non hodgkinien et 2 naevus mélanocytaires. Les données de ventes montrent une augmentation des prescriptions et une persistance d'un mésusage d'indication. La détection automatisée de signaux n'a détecté aucun nouveau signal.

Conclusions du rapporteur

Pendant cette période de suivi de 20 mois, aucune donnée (notifications, données de la littérature, résultats d'études pharmacoépidémiologiques) n'a apporté de nouvel élément permettant d'écartier définitivement un risque de cancer associé au tacrolimus topique PROTOPIC®. Ce risque est connu ; il est décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et doit être pris en compte lors de la prescription de ce médicament. Concernant le mésusage, en France, il persiste des prescriptions non conformes à l'AMM pour l'indication, le plus souvent pour le vitiligo.

Au vu de ces données, le CRPV rapporteur propose l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance avec une poursuite de la surveillance classique ainsi qu'une surveillance de la prescription hors AMM du PROTOPIC®, en particulier la prescription dans le vitiligo.

Discussion en CSP

La mise en place d'une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est envisagée dans l'indication du vitiligo. L'utilisation hors AMM sera discutée en CSP dermatologie en février 2021.

En fonction des données de la littérature, certains membres pourraient être favorables à cette RTU. Il est rappelé que la prescription de PROTOPIC® dans l'indication du vitiligo est entrée dans les pratiques des dermatologues. Il existe peu de traitements dans le vitiligo, cette RTU serait donc une nouvelle alternative. Des essais cliniques randomisés versus placebo ont été réalisés pour le vitiligo ; la RTU permettrait d'obtenir davantage de données de sécurité. Il a été précisé que PROTOPIC® était prescrit dans le vitiligo dans d'autres pays que la France.

La question des mesures à mettre en place pour réduire le mésusage dans d'autres indications a été posée. L'une des mesures prises a été de restreindre la prescription initiale par un spécialiste : un généraliste peut uniquement renouveler le traitement. Aussi, il est important que les dermatologues renouvellent également le traitement pour limiter les erreurs de diagnostic et réorienter le traitement le cas échéant. Il a été rappelé que dans certaines régions, le manque de spécialistes incite à ce que ce soit le généraliste qui rédige la prescription initiale.

Un membre propose de rappeler aux prescripteurs les effets indésirables à long terme. Il rappelle également que la prescription hors AMM doit être précisée sur l'ordonnance et ne permet pas au patient d'être remboursé.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont d'accord avec les propositions du rapporteur. Ils proposent d'arrêter ce suivi national de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Toulouse

Nom du dossier : Suivi national de PV de la spécialité TOCTINO (alitrétinoïne)

| | |
|-----------------------------|--|
| Laboratoires | GSK |
| Direction produit concernée | Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares |
| Experts | CRPV de Tours |

Présentation du dossier

Introduction

TOCTINO® (alitrétinoïne) est un rétinoïde indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. Il est commercialisé en France depuis 2009. Le premier suivi présenté au comité technique de pharmacovigilance (CTPV) en décembre 2012 avait conclu à un profil d'effets indésirables très superposable à celui de l'isotrétinoïne, avec une incidence plus élevée de troubles neurologiques et psychiatriques, en particulier de dépressions et

d'idées suicidaires. Le CTPV avait voté pour que la prescription initiale soit réservée aux dermatologues. Le deuxième suivi présenté au CTPV en juin 2016 avait conclu qu'il persistait une proportion importante d'effets indésirables graves inattendus (50%), dont la plupart listés avec l'isotrétinoïne, de structure proche. Parmi les effets indésirables d'intérêts, figuraient, outre les troubles psychiatriques, les accidents cardiovasculaires (IDM) qui constituaient un signal (cas également rapportés en Europe et effets hyperlipémiants de l'alitrétinoïne favorisant cette complication chez les patients à risque cardiovasculaire). L'incidence des grossesses exposées pendant le traitement était proche de celle observée avec l'isotrétinoïne. Il persistait un mésusage (évalué à environ 10% des prescriptions), essentiellement pour l'indication. Il avait été conclu qu'une surveillance des prescriptions hors AMM pour l'âge et la durée de traitement était nécessaire. Depuis le dernier suivi, la prescription initiale de TOCTINO® a été restreinte aux dermatologues, des mesures additionnelles de réduction du risque ont été ajoutées, et les mises en garde et précautions d'emploi concernant les effets psychiatriques chez les patients à risque ont été renforcées et les effets indésirables « réaction de photosensibilité » et « anomalies des ongles » ont été ajoutés à la rubrique 4.8. Ce rapport porte sur le troisième suivi, limité à l'analyse des cas graves postérieurs à mars 2016.

Méthode

Tous les cas graves déclarés aux CRPV et saisis dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) entre le 01/03/2016 et le 29/02/2020 pour lesquels TOCTINO® était imputé suspect ont été analysés. La firme a transmis tous les cas graves d'effet indésirable, ainsi que les cas de grossesses exposées au TOCTINO® avec ou sans effet indésirable et les cas de mésusage avec ou sans effet indésirable sur la même période.

Résultats et discussion du rapporteur

Entre le 1^{er} mars 2016 et le 29 février 2020 soit en 48 mois, 15 cas d'effet indésirable grave ont été notifiés. Les effets indésirables graves les plus fréquents notifiés pendant la période sont psychiatriques (26% des EIG) à type de dépression, dont l'incidence peut être estimée à $0,07/10^3$ mois de traitement [0,02-0,18]. A noter qu'aucun des 3 patients n'avait d'antécédent psychiatrique. L'évolution favorable à l'arrêt de TOCTINO® est en faveur du rôle propre du médicament. Parmi les effets graves inattendus figurent 2 cas de malaise, ce qui pourrait être un signal en raison des 10 cas déjà présents dans les rapports précédents et des 27 cas de Vigibase, ce d'autant que cet effet indésirable est listé avec l'isotrétinoïne. Figurent également 2 cas de neutropénie (EI listé avec l'isotrétinoïne) mais seuls 3 cas sont enregistrés dans Vigibase et aucun cas n'est publié.

Pendant la période du suivi, 30 mésusages ont été signalés (dont 14 cas issus de la littérature), essentiellement dans le psoriasis. Il n'y a pas eu de notifications de grossesse exposée.

Conclusions du rapporteur

Parmi les effets indésirables d'intérêts, figurent toujours les troubles psychiatriques, car il persiste des cas de dépression grave, chez des patients sans facteur de risque. Parmi les effets indésirables graves non encore listés figurent les malaises, pour lesquels il conviendra de confirmer le signal et de caractériser le type. La problématique du risque majoré d'évènement cardiovasculaire grave semble contrôlée, probablement par le suivi strict des patients traités. Il n'y a pas eu de notifications de grossesse exposée au cours de ce troisième suivi, mais il convient de rester vigilant sur le respect du Plan de prévention des grossesses. Enfin, comme dans le suivi précédent, il persiste un mésusage.

Le CRPV rapporteur n'a pas identifié de nouveau signal mais les cas de malaise constituent un signal à confirmer. Les anciens signaux à suivre sont les mésusages et les cas de dépression. Le CRPV rapporteur propose donc de poursuivre l'enquête en étendant son périmètre aux génériques.

Discussion en CSP

Les discussions ont principalement porté sur :

- Le retard pris pour la mise en place des mesures de prescriptions initiales par les dermatologues, mesures demandées dès 2012 par le CTPV ;
- Le mésusage. En dehors du cas pédiatrique sans effet, on pourrait s'attendre à la survenue d'effets indésirables particuliers mais cette enquête n'a pas identifié de signal en termes de qualité ou de quantité d'effets. Une question a été posée sur les outils permettant de quantifier l'ampleur du mésusage. L'une des difficultés est d'identifier les indications dans les bases de données à disposition ;
- La baisse de prescription de ce produit. Les médecins généralistes peuvent diagnostiquer l'eczéma des mains, ce qui peut expliquer une large prescription, réduite depuis la mise en place de la prescription par un dermatologue ;
- La similitude entre l'alitrétinoïne et l'isotrétinoïne en termes d'effets indésirables. Le CRPV rapporteur a regardé les effets de l'isotrétinoïne pour évaluer le profil de sécurité de l'alitrétinoïne en ajoutant que les effets indésirables peuvent être liés à l'indication du médicament ou aux caractéristiques des populations traitées qui ne sont pas exactement les mêmes pour les deux substances ;
- Le plan de prévention des grossesses était harmonisé entre le princeps et ses génériques. Les laboratoires envoient aux dermatologues ces documents qui sont d'ailleurs harmonisés pour tous les rétinoïdes ;
- Les deux cas de malaises pour lesquels les informations n'étaient pas suffisantes pour préciser leur étiologie et caractériser leur gravité.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont d'accord avec les propositions du rapporteur. Ils proposent de poursuivre ce suivi national de pharmacovigilance en l'étendant aux génériques.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Tours

Nom du dossier : Suivi national de PV de la spécialité BEXSERO (Vaccin méningococcique groupe B)

| | |
|-----------------------------|--|
| Laboratoires | GSK |
| Direction produit concernée | Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares |
| Experts | CRPV d'Amiens et de Rouen |

Présentation du dossier

Introduction

BEXSERO® est le premier vaccin anti-méningococcique recombinant concernant de multiples souches pathogènes du séro groupe B à avoir obtenu une AMM en Europe. Disponible en France à partir de janvier 2014 dans le cadre des campagnes vaccinales dans des zones ciblées d'hyper endémie, il bénéficie d'un suivi de pharmacovigilance avec un premier rapport présenté au CTPV du 13/01/2015.

Suite à une modification de son AMM simplifiant le schéma de primo-vaccination chez les nourrissons et l'arrivée d'un second vaccin antimeningococcique B (TRUMENBA), la Haute Autorité de Santé (HAS) s'est autosaisie afin réévaluer la place de BEXSERO dans la stratégie de prévention des infections invasives à méningocoques B en France. Dans ce contexte, un nouveau bilan de pharmacovigilance a été demandé à l'ANSM.

Méthode

Les effets indésirables notifiés à la pharmacovigilance française (CRPV et laboratoire) après vaccination par le BEXSERO® depuis sa première mise à disposition en France (01/01/2014) jusqu'au 30/06/2020 ont été analysés et mis en perspective des données de littérature.

Résultats et discussions des rapporteurs

L'analyse porte sur 1089 cas, dont 67 graves (6%), décrivant 2841 effets indésirables, dont 224 graves (7.9%) ; 300 (27.5%) sont médicalement confirmés. Ils concernent majoritairement des adolescents (47%) et sont dominés par les troubles généraux et réactions locales au point d'injection (65% des effets rapportés). On retrouve un décès lié à une méningite à pneumocoque au décours de la vaccination par BEXSERO® et deux cas de mise en jeu du pronostic vital : un purpura thrombopénique immunologique (PTI) et un tableau fébrile avec troubles digestifs et amaigrissement. Les CRPV rapporteurs n'ont pas identifié de signal majeur concernant les affections neurologiques ou immunes, mais l'analyse note 2 cas de PTI et 4 cas de purpuras vasculaires, sans lien formel avec la vaccination, non listés ; de même, 1 cas d'arthrite, 1 cas de synovite ainsi qu'1 cas de spondylarthrite sont relevés. Considérant les effets d'intérêt de convulsions, méningites, épisodes d'hypotonie-hyporéactivité et d'anaphylaxie, les taux de notification sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature et il n'y a pas de cas d'inefficacité vaccinale inattendu. L'analyse par systèmes organes a mis en évidence des effets non listés, certains graves, tels que des diarrhées /vomissements chez les plus de 11 ans et des adénopathies, pour lesquels un renforcement de l'information pourrait être utile. Les CRPV rapporteurs ont observé un nombre important d'impotences fonctionnelles ; parmi celles-ci, les troubles de la marche attirent l'attention sur une possible voie d'administration non conforme faisant écho au nombre important d'erreurs rapportées au cours du suivi (7.7%).

Conclusions du rapporteur

Le profil de sécurité est cohérent avec les données du RCP et n'identifie pas de signal majeur ; néanmoins, les cas de purpuras vasculaires et thrombopéniques nécessitent d'être surveillés, de même que les cas d'arthrites. Les impotences fonctionnelles et les erreurs méritent d'être considérées si une extension d'indication était décidée ; dans ce contexte, les rapporteurs sont favorables à la poursuite du suivi.

Discussion en CSP

Les discussions ont principalement porté sur :

- Les modalités de recueil des EI graves immuns, neurologiques et psychiatriques notamment ceux survenant à distance de la vaccination. Les CRPV ont documenté les réactions locales persistantes au site d'injection, en recontactant les familles. Les CRPV d'Amiens et de Rouen ont encore des contacts avec des familles vaccinées lors de campagne dans leur région respectives mais n'ont pas reçu de déclarations d'EI survenant à distance de la vaccination.
- Les EI déclarés par des non professionnels de santé qui étaient essentiellement des EI déclarés par les patients ou leur famille. La majorité des déclarations se font par les patients du fait de l'indication (ce vaccin est indiqué chez les populations à risque ou lors de campagne de vaccination). Pour MENBVAC, il y avait une fiche de recueil délivrée à tous les parents des vaccinés pour renseigner les effets immédiats (survenus dans les 24 heures). Il y a eu très peu de retours, essentiellement des malaises vagues chez des adolescents. Et il y avait un deuxième retour possible par les parents des enfants vaccinés dans un second temps qui pouvait être documenté par les professionnels de santé, mais ce sont les patients qui ont majoritairement déclaré. Cette démarche a été extrapolée à BEXSERO via le carnet de vaccination électronique avec un système de relance. Il y a eu des retours pour 66% des vaccinés et les professionnels de santé étaient peu mobilisés du fait du faible nombre d'effets indésirables graves. Les familles avaient les coordonnées des CRPV, ce qui a incité la déclaration des familles directement au CRPV.

- Les impotences et troubles de la marche. Il y a dix cas graves du fait de leur codage en incapacité par le laboratoire. Ces cas graves d'impotence ont duré au maximum 8 heures ;
- L'extension vaccinale concernant ce vaccin. La HAS s'est autosaisie sur ce sujet pour émettre de nouvelles recommandations ;
- Les effets indésirables graves non mentionnés dans le RCP notamment diarrhées et vomissements chez les plus de 11 ans et les adénopathies. Les enquêtes nationales de pharmacovigilance servent notamment à faire remonter des signaux ou des informations au niveau européen dans le cadre des discussions des rapports de sécurité européens qui permettent d'implémenter au besoin les résumés des caractéristiques du produit pour les autorisations de mise sur le marché en procédures européennes.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont d'accord avec les propositions du rapporteur. Ils proposent de poursuivre cette enquête nationale de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapports des CRPV d'Amiens et de Rouen

Nom du dossier : Cobimétinib COTELLIC Vémurafénib ZELBORAF

| | |
|-----------------------------|---|
| Laboratoires | ROCHE SAS |
| Direction produit concernée | Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles |
| Experts | CRPV de Besançon |

Présentation du dossier

Introduction

Vémurafénib (ZELBORAF®) a obtenu son AMM dans le traitement des mélanomes non résecables ou métastatiques porteurs d'une mutation BRAF V600 en février 2012. Une association a été développée avec cobimétinib (COTELLIC®) qui a obtenu son AMM en janvier 2016. Ces 2 molécules bien que n'ayant pas la même cible, appartiennent à la grande classe pharmacologique des inhibiteurs de tyrosine kinase. Aucune de ces molécules n'était soumise à un suivi national de pharmacovigilance en France au moment de leur mise sur le marché.

Durant l'année 2016, de nombreux cas de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) ont été signalés par le réseau des CRPV. Une analyse de ces cas français mettait clairement en évidence une fréquence de survenue des cas de DRESS plus importante qu'attendue, ce qui a incité à une surveillance de ces deux molécules.

Une enquête officielle a donc été ouverte en avril 2017 pour évaluer le profil de sécurité de vémurafénib seul, de cobimétinib seul et en association avec vémurafénib.

Cette enquête a été présentée pour la première fois au Comité Technique de Pharmacovigilance le 30/01/2018. A l'issue de cette présentation, il a été décidé de poursuivre le suivi sur les DRESS, les chocs anaphylactiques, les syndromes de Stevens-Johnson, les insuffisances cardiaques, les infarctus du myocarde, les myo-péricardites, les thrombopénies et les purpuras thrombopéniques. En parallèle, une lettre aux ophtalmologues a été diffusée en septembre 2018 pour les informer du risque d'atteinte ophtalmique et de sa prise en charge. Une seconde présentation a été réalisée le 28/01/2020 au CSP

Pharmacovigilance. Il a été décidé de clore l'enquête actuelle sur la méthodologie de départ. Cependant, il a été demandé :

1. Une analyse ad hoc de tous les cas de pharmacovigilance hors AMM afin de s'assurer de la similarité du profil de sécurité avec les indications AMM et
2. Une analyse ad hoc de tous les cas de pharmacovigilance sur le système cardiaque afin de préciser s'il est pertinent d'ajouter un SOC « affections cardiaques » dans le RCP des molécules étudiées.

Méthode

Une extraction des cas de pharmacovigilance a été demandée au laboratoire Roche depuis la date de naissance respective des 2 molécules jusqu'au 30.06.2020 sur les cas enregistrés hors AMM et affections cardiaques. La même extraction a été réalisée dans la base nationale de pharmacovigilance. Leur résultat a été analysé par le CRPV rapporteur.

Résultats et discussions du rapporteur

Pour les cas de pharmacovigilance hors AMM, l'analyse des données françaises (N=297) montre que le profil de sécurité est identique à ce que le CRPV rapporteur a montré dans le cadre de l'enquête précédente et qu'aucun signal particulier n'est identifié dans ces situations de prescriptions.

Pour le SOC « affections cardiaques », l'analyse des données françaises (N=217) montre qu'il existe des conséquences cliniques aux affections cardiaques déjà connues pour le vémurafénib et cobimétinib, de type insuffisance cardiaque, cardiomyopathie et troubles du rythme.

La revue de la littérature complète ces risques en faisant apparaître un surrisque d'atteinte cardiaque en cas d'association BRAFi/MEKi par rapport à la seule utilisation de BRAFi.

Conclusions du rapporteur

Les rapporteurs n'identifient aucun signal spécifique concernant la sécurité des patients exposés aux molécules dans des situations de hors AMM.

Les rapporteurs identifient qu'il existe des conséquences cliniques aux anomalies cardiaques déjà connues et suivies pour les 2 molécules seules et en association. Le signal sur les affections cardiaques est validé.

Sur les données de la littérature récente, il semble apparaître un surrisque d'atteinte cardiaque en cas d'association BRAFi/MEKi par rapport à la seule utilisation de BRAFi.

Le rapporteur propose la clôture de l'enquête.

Discussion en CSP

Les discussions ont principalement porté sur :

- Le mésusage. En fonction des données du laboratoire et de l'enquête, aucun signal de mésusage n'a été mis en évidence ;
- Les actions de l'ANSM. L'agence discutera la revue des données de la spécialité COTELLIC® par le rapporteur européen début 2021. La problématique de l'absence de classe organe (SOC) relatif au système organe cardiaque dans le résumé des caractéristiques de ZELBORAF® sera remontée par l'ANSM au travers des prochains rapports européens ;
- L'organisation des systèmes organes par classe dans le résumé des caractéristiques du produit. La classification MedDRA contient une classe investigation qui, selon certains, devrait être supprimée pour reclasser les effets en fonction de l'organe concerné et ce, de façon clinique ;
- Le mécanisme d'action. Celui-ci est cohérent avec cette classe pharmacologique et la survenue d'effets indésirables cardiaques déjà mentionnés avec le dabrafénib, encorafénib et tramétinib ;
- Un membre suggère de solliciter l'Assurance Maladie pour fournir des données permettant d'avoir des conclusions plus robustes, notamment pour confirmer les sur risques d'association des 2 principes actifs vis à vis d'une toxicité cardiovasculaire ;
- La poursuite de l'enquête en la restreignant aux atteintes cardiaques uniquement. Le CRPV rapporteur précise que de façon prospective, peu de cas d'atteintes cardiaques sont déclarés. Il sera donc compliqué de faire émerger un signal. Malgré la clôture de l'enquête, l'ANSM fera remonter cette problématique à l'Europe.

Conclusions du CSP

Conclusions

La majorité des membres du CSP sont d'accord avec les propositions du rapporteur. Ils proposent de clore ce suivi national de pharmacovigilance. Deux membres se sont posés la question de poursuivre l'enquête en la ciblant sur les atteintes cardiaques uniquement.

Références documentaires

Rapports du CRPV de BESANCON

Nom du dossier : **Suivi national de PV de la spécialité EXJADE® (Déférasirox)**

| | |
|-----------------------------|---|
| Laboratoires | NOVARTIS PHARMA SAS |
| Direction produit concernée | Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles |
| Experts | CRPV Paris HEGP |

Présentation du dossier

Introduction

La spécialité EXJADE® (déférasirox) est indiquée comme traitement chélateur du fer administré par voie orale et indiqué dans le traitement de la surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (patients de plus de 2 ans) ou lorsque le traitement par DESFERAL® (déféroxamine) est contre-indiqué ou inadapté mais également, depuis 2013, chez les patients thalassémiques non dépendants des transfusions (patients de plus de 10 ans). L'Autorisation de Mise sur le Marché Européenne (AMM) a été obtenue pour la forme « comprimés dispersibles » le 28/08/2006 selon une procédure centralisée (France rapporteur / Italie co-rapporteur). Un suivi national de pharmacovigilance a été initié depuis la mise à disposition. Une nouvelle forme galénique, comprimés pelliculés, a obtenu son AMM le 22/03/2016 et a été commercialisée en France à partir du 26/01/2018, avec coexistence des deux présentations jusqu'au 01/12/2018 pour permettre le relais entre les deux formes chez les patients traités. Le dernier bilan portant sur la période 01/01/2016 au 31/07/2018 a été présenté en décembre 2018 et le suivi national de pharmacovigilance avait été prolongé en raison du changement de forme pharmaceutique en 2018.

Méthode

Ce 5^{ème} bilan du suivi national de pharmacovigilance, portant sur la période du 01/08/2018 au 31/07/2020, évalue les cas graves et non graves d'effets indésirables déclarés avec les deux formes galéniques en France aux CRPV et au laboratoire pharmaceutique, après identification et élimination des doublons. Les taux de notification ont été estimés à partir des données d'exposition transmises par le laboratoire et l'ANSM. Pendant cette période, deux PSURs annuels n°18 (du 01/11/2017 au 31/10/2018) et n°19 (du 01/11/2018 au 31/10/2019) ont été analysés par le CRPV. Une recherche bibliographique avec le mot clé « deferasirox » a été effectuée dans la base de données PubMed.

Au total, 84 cas ont été analysés dont 60% comportent un critère de gravité et 19% concernent des enfants âgés de moins de 18 ans, proportions similaires à celles observées lors du précédent bilan sur la période du 01/01/2016 au 31/07/2018. Celui-ci avait montré une diminution du taux de notification global par rapport aux deux précédents suivis, avec une remontée sur les derniers mois qui avait été

attribuée à la mise à disposition récente de la forme comprimés pelliculés. Sur la période analysée, le taux de notification global et celui des cas pédiatriques restent stables, identiques à ceux estimés lors du précédent bilan.

Résultats et Discussion du rapporteur

A l'exception des colites, signal identifié depuis le PSUR 14, ce nouveau bilan ne rapporte pas d'effets indésirables inattendus en notification spontanée ou dans la littérature. Ainsi, le profil de sécurité d'emploi observé en notification spontanée sur cette période et la quasi-totalité des signaux détectés par la détection automatisée du signal de l'ANSM correspondent à des effets indésirables listés dans le résumé des caractéristiques. Lorsque la forme pharmaceutique est spécifiée, la majorité des cas concernent la forme comprimés pelliculés ; les effets indésirables rapportés étant attendus et le taux de notification stable, ce bilan, limité cependant à un petit nombre de cas, n'est pas en faveur d'un profil de sécurité d'emploi différent entre les deux formes pharmaceutiques.

L'analyse des PSURs annuels a conduit à des modifications de l'information médicale au niveau européen sur le risque de surchélation, de surdosage, des précisions sur les comorbidités observées dans les cas d'insuffisance hépatique et la nécessité d'arrêter le traitement en cas d'atteinte digestive.

Conclusions du rapporteur

Devant la stabilité du taux de notification spontanée, l'absence de nouveau signal identifié et l'absence d'argument pour un profil de sécurité d'emploi différent de la forme comprimés pelliculés, le CRPV rapporteur propose l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance ouvert depuis 2006. En dépit du problème de qualité et du manque de documentation des cas de pharmacovigilance émanant du laboratoire, déploré depuis le début du suivi, le signal concernant les colites devra être arbitré lors du prochain PSUR, tout en poursuivant la surveillance, selon le PGR, du bon usage et de la sécurité d'emploi des nouvelles formes galéniques mises à disposition, la forme comprimés pelliculés déjà disponible, voire la forme granulés.

Discussion en CSP

Les discussions ont principalement porté sur :

- La toxicité digestive locale. Elle a été mise en évidence dès les études pré-cliniques chez les animaux qui avaient des érosions digestives mentionnées dans les comptes-rendus d'anatomopathologie ;
- L'hyperammoniémie. Le rapporteur pense que le déférasirox est un toxique mitochondrial au vu des différents effets indésirables observés ;
- Les modifications d'informations concernant ce produit. Le rapporteur a fait un bilan dans le précédent rapport des demandes de modifications et analyse les rapports annuels du laboratoire. Les colites devraient faire l'objet d'une meilleure information ;
- La qualité des données. La majorité des cas transmis par le laboratoire sont à l'origine les cas des CRPV.
- Le hors AMM et le mésusage. C'est un phénomène ponctuel et difficile à mesurer.
- La réticence du laboratoire NOVARTIS de fournir une documentation précise sur les cas de pharmacovigilance qu'il signale. Ceci a été rappelé dans le rapport européen de mars 2020. Un membre suggère de lancer une inspection de l'ANSM.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont d'accord avec les propositions du rapporteur. Ils proposent de clore ce suivi national de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapports du CRPV de PARIS HEGP

Nom du dossier : Enquête nationale de PV relative aux progestatifs (hors acétate de cyprotérone) et au risque de méningiome

| | |
|-----------------------------|---|
| Laboratoires | Arrow, Bayer, Besins, Biogaran, CDD, Cisters, Effik, EG Labo, Gedeon Richter, Genevrier, HRA Pharma, Iprad, Janssen, Majorelle, Medipha, Merck, MSD, Mylan, Novartis, Sandoz, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi, Serb, Teva, Theramex et Zentiva |
| Direction produit concernée | Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, orl, allergologie |
| Experts | CRPV de Strasbourg |

Présentation du dossier

Introduction

Le risque de méningiome associé à l'exposition aux progestatifs tels que l'acétate de cyprotérone (ACP), l'acétate de nomégestrol (NMG) ou l'acétate de chlormadinone (ACM) a fait l'objet de plusieurs enquêtes de pharmacovigilance (PV) et études de pharmacoépidémiologie, ainsi que de points d'informations depuis 2009.

Concernant plus spécifiquement l'ACM et le NMG, l'ANSM a entrepris les actions suivantes :

- Demande auprès des titulaires d'AMM de ces substances de mise à jour des RCP et notices afin d'y faire figurer le risque de méningiome. Ces modifications ont été intégrées respectivement aux RCP et notices des spécialités contenant de NMG ou ACM en décembre 2017 et octobre 2018 ;
- Création d'un comité scientifique temporaire (CST) dédié, qui s'est réuni à plusieurs reprises pour discuter des recommandations sur l'utilisation et la surveillance de ces traitements en fonction des données disponibles ;
- Demande officielle d'une enquête épidémiologique sur ces deux progestatifs auprès du GIS EPIPHARE dès 2018 ;
- Réouverture de l'enquête de PV portant sur l'ensemble des progestatifs hors acétate de cyprotérone et le risque de méningiome dès octobre 2018.

En novembre 2019, le premier volet des résultats de la présente enquête de PV a été discuté lors d'un CSP expertise en présence d'associations de patients. Cette première enquête avait permis de relever des informations et des caractéristiques importantes concernant notamment l'exposition à l'acétate de chlormadinone et le nomégestrol, leur utilisation dans le cadre de l'AMM et hors AMM, les durées de traitement et d'exposition, les posologies, les caractéristiques macroscopiques et immuno-histochimiques des méningiomes ainsi que les caractéristiques concernant leurs localisations. Un renforcement de l'information auprès des professionnels de santé (avec la prise en compte des AMM, des contre-indications, etc) avait été souligné.

En juin 2020, l'étude épidémiologique du groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE (constitué par l'ANSM et la CNAM) réalisée sur la base de données de la CNAM confirme le sur-risque de méningiome chez les femmes exposées à l'acétate de chlormadinone et au nomégestrol, et met en évidence une augmentation importante du risque avec la dose utilisée, la durée du traitement et l'âge de la patiente. Ainsi, les femmes traitées plus de 6 mois par nomégestrol ou acétate de chlormadinone sont exposées à un risque multiplié respectivement par 3,3 et 3,4 par rapport au risque de base, puis par 12,5 à partir d'une dose cumulée correspondant à 5 ans de traitement pour le nomégestrol et par 7 à partir d'une dose cumulée correspondant à 3,5 ans d'utilisation de l'acétate de chlormadinone. Par ailleurs, le risque de méningiome conduisant à une chirurgie intracrânienne augmente fortement avec l'âge : il est, par exemple, 3 fois plus élevé pour les femmes de 35 à 44 ans que pour celles de 25 à 34 ans.

Les objectifs de cette seconde enquête de PV sont de : caractériser le risque connu de méningiome sous nomégestrol et acétate de chlormadinone :

- paramètres démographiques, utilisation (classe d'âge), hors AMM, exposition ;
- analyse descriptive des cas de méningiomes ;
- description factuelle comparative des caractéristiques des méningiomes sous nomégestrol et acétate de chlormadinone versus acétate de cyprotérone ;

Rechercher des signaux de méningiome avec les autres progestatifs.

Méthode

La BNPV ainsi que les bases de pharmacovigilance des laboratoires ont été interrogées pour la période du 01/08/2019 au 31/07/2020 pour l'ACM et le NMG et du 01/05/2019 au 31/07/2020 pour tous les progestatifs hors ACM et NMG.

Une recherche bibliographique a également été menée par les laboratoires et le CRPV.

Résultats et discussion du rapporteur

L'analyse de la BNPV des cas de méningiomes notifiés sous progestatifs (hors acétate de cyprotérone seul) sur la période d'enquête définie a permis de retenir 180 cas avec une très nette prépondérance des notifications sous ACM (76 notifications dont 56 sous ACM seul) et NMG (70 notifications dont 57 sous NMG seul). De plus, il y a 26 notifications sous lévonorgestrel [LNG], 14 notifications concernant les autres progestatifs (hors ACM, NMG, ACP et LNG) et 5 notifications concernant l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®) associé à un autre progestatif.

Il n'est pas possible d'estimer une quelconque incidence à partir des données de notification spontanée. De manière générale, l'évaluation de l'imputabilité n'a pas été toujours aisée du fait de la prise successive de progestatifs (ACM, NMG, ACP). A noter que 9 notifications concernent la prise successive d'ACM/NMG et 9 autres notifications concernent la prise d'ACM/ACP.

La plupart des notifications reçues durant cette seconde période d'enquête, quel que soit le progestatif imputé, sont très probablement secondaires aux différentes communications et recommandations émises par l'ANSM dès 2018 concernant l'ACP et début 2019 concernant l'ACM et le NMG.

Ces déclarations rapportent des cas de méningiomes dont la date de diagnostic remonte jusqu'à 2001 ; 70% des cas sous acétate de chlormadinone et 45% des cas sous nomégestrol ont été diagnostiqués entre 2019 et 2020. Les déclarations proviennent de patientes dans près de la moitié des cas essentiellement pour les cas sous acétate de chlormadinone et nomégestrol.

Concernant les notifications sous acétate de chlormadinone et nomégestrol seul (56 et 57 cas respectivement) :

L'âge moyen des patientes est respectivement de 48,7 ans pour les cas sous acétate de chlormadinone et de 50,1 ans pour les cas sous nomégestrol.

Concernant l'indication, on relève un usage hors AMM dans 55,35 % des cas sous acétate de chlormadinone et dans 57,9% des cas sous nomégestrol. Cet usage hors AMM concerne surtout la contraception pour ces 2 macroprogestatifs et l'endométriose pour le nomégestrol (l'acétate de chlormadinone ayant l'AMM dans l'endométriose).

Un facteur de risque a été noté chez une patiente (sous nomégestrol) ayant un antécédent de méningiome opéré. Aucun autre facteur de risque tel que grossesse ou radiothérapie cérébrale antérieure ne sont relevés.

Les durées d'exposition sont en moyenne de 12 ans (dose connue et inconnue) et de 13 ans (dose connue) sous acétate de chlormadinone seul et de 13,1 ans (dose connue et inconnue) et de 13,5 ans (dose connue) sous nomégestrol seul. Néanmoins, il faut souligner le faible nombre de cas pour lesquels le CRPV rapporteur dispose d'informations suffisantes.

La dose cumulée moyenne est moins importante en cas de tumeurs multiples qu'en cas de tumeur unique sous acétate de chlormadinone seul. La dose cumulée moyenne est supérieure pour les cas de tumeurs multiples par rapport aux cas de tumeur unique sous nomégestrol seul ; ceci va de pair avec une durée d'exposition plus longue. A noter que pour les tumeurs multiples, la dose cumulée moyenne est connue pour 9 patientes qui sont traitées par nomégestrol seul.

Le traitement est arrêté lors du diagnostic dans 44,6% des cas sous acétate de chlormadinone seul ; pour les dossiers sous nomégestrol, les arrêts de traitement au moment du diagnostic représentent 24,6%. Ceci traduit très probablement une méconnaissance de l'imputabilité possible de ces 2 macro-

progestatifs. Le CRPV rapporteur ne dispose pas d'un nombre de cas suffisant pour déterminer une période après l'arrêt soit de l'acétate de chlormadinone, soit du nomégestrol, pour laquelle la patiente serait encore à risque.

Des signes cliniques sont rapportés dans 64,3% et 73,7% des cas sous acétate de chlormadinone et nomégestrol respectivement. Ces symptômes sont essentiellement des céphalées et des troubles visuels. Des tableaux neurologiques plus sévères ont également été notés : crises comitiales ; troubles de la sensibilité, de la mémoire et/ou confusion, désorientation.

Le méningiome est asymptomatique chez 15 patientes (26,8%) sous acétate de chlormadinone et chez 11 patientes (19,3%) sous nomégestrol.

La localisation topographique des méningiomes à l'imagerie est précisée pour 55/56 patients sous acétate de chlormadinone seul avec un total de 92 tumeurs et chez les 57 patientes sous nomégestrol (total de 92 tumeurs). Les cas de tumeur unique sont prépondérants, aussi bien sous acétate de chlormadinone (66,1% des cas) que sous nomégestrol (68,4% des cas). Le siège des tumeurs se situe essentiellement au niveau de la convexité des hémisphères cérébraux et de la base du crâne que ce soit pour les cas sous acétate de chlormadinone ou sous nomégestrol. Une exérèse chirurgicale complète, partielle ou ne portant que sur une partie des localisations concerne respectivement 30,4% des cas pour l'acétate de chlormadinone et environ 36,8% des cas sous nomégestrol. Cette proportion de cas opérés est en diminution par rapport à la précédente enquête, (environ 50% des cas). Ceci est à mettre en parallèle avec les communications concernant le suivi radio-clinique à effectuer lorsque la symptomatologie et la localisation l'autorisent. De ce fait, moins de données histologiques sont disponibles. Il s'agit majoritairement de méningiomes de grade 1 lorsque les données anatomo-pathologiques sont mentionnées.

Comme la majorité des diagnostics ont été portés surtout en 2019 (respectivement 55,35% sous acétate de chlormadinone et 35,1% sous nomégestrol) et en 2020 (respectivement 17,85% sous acétate de chlormadinone et 10,7% sous nomégestrol), le recul n'est pas toujours suffisant pour juger de l'évolution.

L'analyse de l'évolution des méningiomes en prenant en compte l'existence ou non d'une chirurgie ainsi que la date d'arrêt du traitement (au moment du diagnostic, après ou avant le diagnostic) permet de relever pour les cas sans chirurgie :

- une stabilité de méningiome (respectivement 9 cas sous acétate de chlormadinone seul et 8 cas sous nomégestrol seul), les traitements sont arrêtés soit au moment du diagnostic, soit avant le diagnostic ;
- une diminution de volume du méningiome dans 4 cas sous acétate de chlormadinone seul et dans 1 cas sous nomégestrol seul (traitement arrêté après le diagnostic dans ces 5 cas) ;
- une augmentation du volume du méningiome dans 3 cas où le traitement a été arrêté après le diagnostic (2 cas sous acétate de chlormadinone et 1 cas sous nomégestrol) ; dans 1 cas sous acétate de chlormadinone où le traitement a été arrêté lors du diagnostic, dans un cas sous nomégestrol où le traitement a été arrêté avant le diagnostic ;
- 2 cas fluctuant sous nomégestrol où le traitement a été arrêté au moment du diagnostic et avant le diagnostic ;
- une évolutivité avec apparition de 2 méningiomes sous acétate de chlormadinone qui avait été poursuivi.

Par ailleurs, on note 2 cas de récurrence après chirurgie dans des situations où le traitement avait été arrêté respectivement 2 et 4,5 ans avant le diagnostic.

En comparant les principales caractéristiques des cas de méningiomes sous acétate de cyprotérone à fortes doses, l'acétate de chlormadinone et le nomégestrol à partir des données des enquêtes nationales menées depuis 2018, on relève essentiellement :

- une proportion importante de prescriptions hors AMM pour ces 3 molécules dans les 3 enquêtes. Elle est proportionnellement plus importante pour l'acétate de cyprotérone et le nomégestrol ;
- une proportion plus importante de patientes ayant une tumeur unique et moins de tumeurs multiples dans les deux enquêtes concernant l'acétate de chlormadinone et le nomégestrol comparativement aux données de l'enquête concernant l'acétate de cyprotérone ;

- la localisation des tumeurs est préférentiellement située au niveau de la base du crâne dans les cas sous acétate de cyprotérone par rapport aux cas sous acétate de chlormadinone et nomégestrol et ceci dans une proportion plus importante ;
- Concernant le grade OMS des méningiomes, les 3 enquêtes permettent de noter une prépondérance de méningiomes de grade 1. Les données histologiques sont proportionnellement plus souvent disponibles pour les cas des 2 enquêtes acétate de chlormadinone et nomégestrol. La proportion des méningiomes de grade 1 est plus importante pour les cas sous acétate de chlormadinone et nomégestrol par rapport aux cas sous acétate de cyprotérone ;
- La proportion de méningiomes de grade 2 est plus importante en cas de méningiomes sous acétate de cyprotérone par rapport aux méningiomes des 2 enquêtes concernant l'acétate de chlormadinone et le nomégestrol.

Concernant les 26 cas CRPV où les patientes étaient traitées par lévonorgestrel. Au total, sont rapportés 15 cas avec un système intra-utérin au lévonorgestrel, 11 cas sous contraceptifs oraux de type combiné à base de lévonorgestrel et 2 cas sous pilule à base lévonorgestrel seul. L'indication, connue pour l'ensemble des cas, concernait majoritairement la contraception et 2 cas, les métrorragies. L'âge moyen des patientes (48,5 ans pour les cas système intra-utérin au lévonorgestrel et 43,4 ans pour les cas lévonorgestrel per os) est plus jeune que pour les autres patientes concernées par cette enquête. Le CRPV rapporteur note également une durée d'exposition plus courte pour les patientes exposées au lévonorgestrel que pour celles exposées à l'acétate de chlormadinone ou nomégestrol. La localisation des méningiomes est prépondérante au niveau de la convexité des hémisphères cérébraux et de la base du crâne. Une chirurgie a été pratiquée dans 40% des cas (système intra-utérin au lévonorgestrel) et dans 53,8% des cas (lévonorgestrel en per os).

Concernant les 5 notifications où les patientes étaient traitées par acétate de cyprotérone (Androcur®) à fortes doses associé à un autre progestatif (drospirénone, progestérone, désogestrel, médrogestone, promégestone et désogestrel). Il s'agit de patientes traitées par acétate de cyprotérone pendant une durée allant de 2 ans à 12,7 ans puis arrêté et relayé par un autre progestatif dans 4 cas. Le 5^{ème} cas concerne une personne transgenre (MtoF) traitée par acétate de cyprotérone et progestérone dans un contexte de transition de genre pendant 31 ans. Il s'agit de patientes plus jeunes que celles traitées par acétate de chlormadinone ou nomégestrol avec un âge moyen de 42,6 ans et en surpoids avec un BMI moyen de 29 Kg/m². Ce sont toutes des tumeurs uniques. Dans 3 cas, les méningiomes ont été diagnostiqués devant l'apparition de symptômes cliniques tels que céphalées, syndrome extrapyramidal et une diplopie binoculaire motivant la réalisation d'un IRM cérébrale. Aucune chirurgie n'a été réalisée chez ces patientes, mais elles bénéficient d'un suivi radio-clinique. A noter une diminution de la taille du méningiome à 1 an de suivi dans 1 cas.

Concernant les 14 patientes traitées par un autre progestatif que l'acétate de chlormadinone, nomégestrol et lévonorgestrel, il est difficile de conclure sur l'imputabilité de chacun des progestatifs. En effet, le nombre de cas par progestatif est faible (sauf la progestérone qui concerne 9 cas) et les indications sont variables (traitement hormonal substitutif et contraception).

Conclusions du rapporteur

L'analyse des cas de méningiomes rapportés sous acétate de chlormadinone et nomégestrol se superpose à celle de la première enquête avec comme différences notables une moindre prise en charge chirurgicale, à mettre en parallèle avec les communications concernant le suivi radioclinique à effectuer lorsque la symptomatologie et la localisation l'autorisent et une proportion de méningiome de grade 2 moins importante.

Tout comme lors de la première enquête en 2019, l'analyse des cas de méningiomes sous autre progestatif (hors acétate de chlormadinone et nomégestrol) et leur faible nombre ne permettent pas de noter un signal concernant un risque de survenue de méningiomes.

Le CRPV rapporteur propose de :

- discuter de la clôture de cette enquête ;
- renforcer la communication auprès des professionnels de santé et des patientes (avec la prise en compte des AMM, des contre-indications, arrêt du traitement en cas de méningiome, de la réévaluation de la pertinence du traitement, etc.) ;

- mener des études concernant un séquençage ciblé afin de rechercher un profil mutationnel des méningiomes en relation avec l'exposition aux progestatifs.

Bien que les 2 enquêtes nationales ne rapportent aucun cas de méningiome sous médroxyprogestérone, une association est rapportée dans la littérature dans 2 études uniquement ; des investigations complémentaires peuvent être discutées.

Devant l'absence de recommandations au niveau international à l'heure actuelle, il serait intéressant de rediscuter de manière globale, pluridisciplinaire en CST, de l'attitude à adopter concernant l'administration de progestatifs à faibles doses chez une patiente présentant un méningiome.

Discussion en CSP

Au regard des objectifs de cette enquête et des données de pharmacovigilance présentées, les membres se sont exprimés sur l'effet classe, le type de méningiome comparé à ceux sous acétate de cyprotérone et la clôture de l'enquête.

Les discussions ont principalement porté sur :

- les récepteurs hormonaux. La présence de récepteur à la progestérone, même sans exposition à celle-ci, serait un facteur de protection par rapport à la présence de récepteurs aux œstrogènes ou androgènes. La place réelle de l'activation des récepteurs est inconnue, ceux-ci pourraient être activés dans le cas où des méningiomes surviennent ;
- l'effet classe et la survenue de méningiome. Le précédent rapport de pharmacovigilance comportait une large revue de la littérature scientifique qui n'avait pas fait émerger de signal avec d'autres progestatifs que ceux déjà connus (ACP, ACM et NMG) ;
- l'effet dose-dépendant. Il semblerait qu'il y ait un lien entre la dose cumulée reçue de certains progestatifs et la survenue d'un méningiome ;
- l'impact des communications de l'ANSM. Une partie des membres confirme que les communications de l'agence ont été prises en compte par les professionnels de santé et qu'il est important de continuer à communiquer ;
- la clôture de l'enquête. Les données de pharmacovigilance ont été analysées et ne devraient pas permettre de faire émerger des signaux supplémentaires ;
- les documents d'information prévus (attestation et courrier d'informations) et la possibilité d'identifier des patientes exposées à ces progestatifs au-delà des deux dernières années. Il a été rappelé que pour l'instant la législation française ne permettait pas de remonter au-delà de 2 ans nominativement aux prescriptions reçues. Un membre demande si des actions ont été entreprises pour faire modifier la loi afin de permettre plus facilement ces investigations ;
- La pharmacoépidémiologie. Au regard des données disponibles en pharmacovigilance et analysées, les études de pharmacoépidémiologie sur la classe des progestatifs peuvent désormais prendre le relais pour étudier un lien de cause à effet.

Le comité scientifique temporaire (CST) dédié sur le sujet, progestatifs et méningiomes, aura lieu le 16 décembre 2020. Il a pour objectif de revoir les indications de l'ACM et du NMG pour lesquelles le rapport bénéfice / risque reste positif malgré le risque de méningiome, et également de discuter de la surveillance par imagerie des patientes traitées. Le but est ainsi de réduire drastiquement le recours à ces deux progestatifs très largement prescrits en France. La France est le pays qui utilise le plus de macroprogestatifs par voie orale en Europe. Une piste de réflexion est la mise en place d'une attestation d'information comme pour ANDROCUR® et l'adapter pour LUTENYL® / LUTERAN® et leurs génériques. L'envoi de courrier en partenariat avec la CNAM est également envisagé. Toutes ces mesures seront discutées en CST. Les professionnels de santé ont été avertis du risque de méningiome associé à la prise d'ACM ou de NMG dès février 2019 et à nouveau en octobre 2020. Ces mesures semblent avoir déjà eu un impact puisqu'on observe entre août 2018 et 2020, une diminution de 30 % de prescription pour le noméggestrol (5mg) et une diminution de 50% de prescription pour la chlormadinone (10mg).

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables aux propositions du rapporteur. Ils proposent de clore cette enquête nationale de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Strasbourg

Point divers :

Les discussions ont principalement porté sur la surveillance des effets indésirables des vaccins contre la COVID-19. Un premier document a été discuté, il s'agit de la fiche de synthèse qui sera mise en ligne chaque semaine en même temps que la publication des rapports de pharmacovigilance. Cette fiche a pour vocation de rappeler les principaux chiffres et faits marquants issus de l'enquête de PV pour informer le grand public. La fiche de synthèse rappelle l'objectif d'une enquête de PV et les différentes plateformes vaccinales. Elle comprend, par plateforme vaccinale, les principales informations sous forme de graphiques et de faits marquants (effets indésirables les plus fréquemment notifiés, répartition par âge, sexe, effets indésirables dits d'intérêts particuliers).

L'ANSM a proposé une première version de la fiche de synthèse aux membres du CSP pour commentaire. Elle reviendra ensuite vers les membres avec un document finalisé. D'autres documents devront être réalisés et seront également soumis aux membres tels que des documents sur les effets indésirables de ces vaccins et sur la déclaration de ceux-ci.

Un membre insiste sur le fait que la communication doit être orientée vers le grand public à travers des termes adaptés.