

Direction médicale des médicaments 1

Dossier suivi par

Tél. : +33 (0)1 55 87

E-mail :

Direction des autorisations

Dossier suivi par

Tél. : 01.55.87.

Mail

MYLAN SAS

117, ALLEE DES PARCS

69800 SAINT-PRIEST FRANCE

A l'attention du Pharmacien Responsable

Saint-Denis, le 21/04/2021

N/Réf. : NL / 6 467 167 0

NL / 6 478 361 6

NL / 6 590 450 1

N° OTES sortant : 2021041900115

Lettre adressée par courriel avec accusé de réception

Madame, Monsieur,

Vous êtes titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des spécialités pharmaceutiques suivantes :

**NOMEGESTROL MYLAN 5 mg, comprimé sécable,
CHLORMADINONE MYLAN 5 mg, comprimé,
CHLORMADINONE MYLAN 10 mg, comprimé**

Contenant de l'acétate de nomégestrol (NMG) et indiquée dans :

Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment :

- les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée. spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique),
- les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies. ménorragies, incluant celles liées aux fibromes,
- les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques.

Chez la femme ménopausée : cycles artificiels en association avec un estrogène.

Contenant de l'acétate de chlormadinone (ACM) et indiquées dans :

- Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...).
- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.
- Endométriose.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène.
- Dysménorrhée.

En 2014, le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg a présenté les résultats d'une enquête de pharmacovigilance sur les cas de méningiomes rapportés avec tous types de progestatifs. Cette enquête faisait suite aux conclusions de l'arbitrage européen de 2009 sur le risque de méningiome associé à l'utilisation d'acétate de cyprotérone (ACP). Du fait du faible nombre de cas rapportés, ou de l'utilisation concomitante d'ACP, une association entre l'exposition aux progestatifs autres que l'ACP (NMG et ACM) et la survenue de méningiome n'avait pas pu être mise en évidence à ce stade.

Entre 2014 et 2016, l'ANSM a procédé à une surveillance régulière du nombre de notifications de méningiomes, rapportés aux CRPV, avec l'utilisation d'ACM ou de NMG. En 2016, moins de 10 cas avec l'utilisation d'ACM ou de NMG étaient rapportés.

Dès 2015, l'ANSM a saisi le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, (PRAC) institué auprès de l'agence européenne des médicaments en vue d'une modification des AMM des spécialités à base de NMG, afin d'y ajouter le risque de méningiome. Le PRAC avait cependant alors considéré que le niveau de preuve était insuffisant pour statuer sur un lien causal entre l'exposition au NMG et les méningiomes observés, du fait d'un trop faible nombre de cas et de facteurs confondants.

En 2017, l'ANSM a demandé au titulaire de l'AMM de la spécialité de référence LUTENYL (à base de NMG), de déposer une demande de modification de son AMM afin d'y ajouter le risque de méningiome (contre-indication en cas d'existence ou antécédent de méningiome, arrêt du traitement en cas de diagnostic de méningiome pendant le traitement dans les précautions d'emploi et ajout parmi les effets indésirables).

Ainsi, l'AMM de LUTENYL a été modifiée en décembre 2017, en France uniquement, en raison du refus initial des autorités européennes de prendre en compte ce risque. Il a ensuite été mentionné dans les AMM délivrées dans les autres Etats membres, en octobre 2018, suite à l'évaluation européenne du rapport périodique actualisé de sécurité du nomégestrol par le PRAC.

En 2018, l'ANSM a demandé au titulaire de l'AMM de la spécialité de référence LUTERAN, de déposer une demande de modification de son AMM afin d'y ajouter le risque de méningiome. Cette modification a été effectuée en octobre 2018.

Les AMM des médicaments génériques de l'ACM et NMG ont ensuite été alignées sur celles des spécialités de référence.

En février 2019, une lettre a été adressée par l'ANSM aux professionnels de santé afin de les informer du risque potentiel de méningiome sous ACM ou NMG et de la modification des AMM. En effet, ces signalements ne permettaient pas de conclure formellement, à ce stade, que les femmes utilisant ces médicaments présentaient un risque de méningiome plus élevé que celui observé dans la population générale, en raison du biais lié à l'âge notamment.

Une étude épidémiologique a donc été initiée par le Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) ANSM/CNAM Epi-Phare afin de déterminer si l'utilisation de ces deux progestatifs était associée à un sur-risque de développer un méningiome et de le quantifier le cas échéant.

Parallèlement, une enquête de pharmacovigilance a été initiée en 2018 avec pour objectifs de caractériser les méningiomes rapportés sous ACM et NMG et de comparer ces caractéristiques à celles des méningiomes sous ACP. Les premiers résultats de cette enquête ont été présentés lors d'un comité de pharmacovigilance en présence des associations de patientes en novembre 2019.

A la suite de l'augmentation du nombre de cas rapportés de méningiomes sous ACM et NMG dans les bases de pharmacovigilance, l'ANSM a institué en octobre 2019 un comité scientifique temporaire (CST) « méningiome »

comprenant des gynécologues, endocrinologues et neurochirurgiens, afin d'examiner la nécessité de mettre en œuvre de nouvelles mesures de réduction du risque dans l'attente des résultats de l'étude épidémiologique. Des mesures intermédiaires de suivi par IRM des patientes ont alors été décidées.

En juin 2020, le GIS EPI-Phare a présenté les résultats de son étude épidémiologique au CST. Cette étude confirme le sur-risque de méningiome chez les femmes exposées à l'ACM et le NMG, et met en évidence une augmentation importante du risque avec la dose utilisée, la durée du traitement et l'âge de la patiente.

- Pour l'acétate de nomégestrol :
 - le risque est multiplié par 3,3 pour les femmes exposées plus de 6 mois, en comparaison aux femmes non exposées,
 - une forte relation dose-effet est observée et le risque de méningiome opéré est multiplié par 12,5 après 5 ans de traitement à une posologie de 5 mg par jour, 20 jours par mois.
- Pour l'acétate de chlormadinone :
 - le risque est multiplié par 3,4 pour les femmes exposées plus de 6 mois, en comparaison aux femmes non exposées,
 - une forte relation dose-effet est observée et le risque de méningiome opéré est multiplié par 7 après 3,5 ans de traitement à une posologie de 10 mg par jour, 20 jours par mois.
- Le risque augmente fortement avec l'âge : il est par exemple 3 fois plus élevé pour les femmes âgées de 35 à 44 ans que pour celles qui ont entre 25 et 34 ans.
- En France, le nombre de femmes avec un ou plusieurs méningiomes opérés, attribuables à l'acétate de nomégestrol ou à l'acétate de chlormadinone, est d'environ 100 cas par an.

Le CST s'est toutefois prononcé en faveur du maintien de la commercialisation de ces médicaments en France au regard de leur intérêt thérapeutique dans certaines indications et a émis des recommandations préliminaires d'utilisation et de surveillance des patientes.

En 2020, le CST initial a été élargi aux associations de patientes. Il s'est réuni le 2 novembre 2020, le 16 décembre 2020 et enfin le 22 janvier 2021.

A l'issue de ces réunions, les recommandations diffusées sur le site de l'ANSM puis aux professionnels de santé concernés ont été les suivantes :

Un examen par imagerie cérébrale (IRM) doit être réalisé quel que soit l'âge de la patiente :

- à tout moment pendant ou après le traitement en cas de signes évocateurs de méningiomes ;
- à l'issue d'1 an de traitement lorsque le traitement nécessite d'être poursuivi, puis 5 ans après la première IRM, puis tous les 2 ans tant que le traitement est poursuivi ;
- à l'initiation du traitement en cas de facteurs de risque identifiés de méningiome (antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2).

S'agissant des patientes ayant arrêté le traitement :

en cas de signes cliniques évocateurs d'un méningiome, une IRM cérébrale devra être pratiquée même à distance du traitement ;

en l'absence de signe clinique, il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM.

Si la mise en place d'un traitement hormonal est envisagée ou lorsqu'une grossesse est souhaitée par la patiente, et en cas d'antécédents de méningiome (opéré ou non) en lien avec la prise d'acétate de nomégestrol, de chlormadinone ou de cyprotérone, une prise en charge pluridisciplinaire doit être mise en place.

Au-delà de cette communication, afin de garantir un usage sûr et efficace de ces médicaments à long terme, il est nécessaire de compléter et d'adapter en conséquence les rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice des spécialités concernées.

Par ailleurs, au vu des données disponibles, un renforcement des conditions de prescription et de délivrance (CPD) s'impose.

En effet, à ce jour, les spécialités à base de NMG et ACM sont uniquement soumises à prescription médicale renouvelable sur indication écrite du prescripteur précisant le nombre de renouvellements ou la durée de traitement (« Liste I »).

Or, compte tenu du risque précité de survenue d'un méningiome et des conditions dans lesquelles ce risque est majoré, il apparaît nécessaire de prévoir une surveillance particulière pendant le traitement telle que prévue aux articles R. 5121-93 à R. 5121-95 du code de la santé publique, afin de subordonner la prescription et la délivrance d'un traitement de plus d'un an, à une attestation annuelle d'information, datée et signée par le médecin prescripteur et la patiente. Un tel outil est de nature à garantir l'information éclairée des patientes et la conduite du traitement dans des conditions optimales de sécurité. A cette fin, vous trouverez un projet d'attestation annuelle d'information en pièce jointe.

En outre, je vous informe que j'envisage également, dans le cadre de mesures additionnelles de réduction du risque, de diffuser un document d'information à destination des patientes qui sera transmis à la patiente par le prescripteur lors de la prescription, et ce quelle que soit la durée du traitement. Ainsi, vous trouverez en pièce jointe le projet de document, élaboré en lien avec les membres du CST.

Compte tenu de ce qui précède et des conclusions de la réunion en visioconférence du 12 mars 2021 en présence de l'ensemble des titulaires d'AMM concernés, et en application des dispositions des articles L. 5121-8, R.5121-41-7 et R. 5121-79 du code de la santé publique, je vous fais part de mon intention de procéder à une modification des annexes I, II, IIIA et IIIB de l'AMM de vos spécialités comme suit :

Annexe I (RCP) :

- Rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration :

Ajouter le texte suivant :

En raison du risque de méningiome, au-delà de la première année de traitement, XXX doit être prescrit et dispensé sous réserve du recueil de l'attestation d'information de la patiente qui devra être renouvelée une fois par an (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire.

- Rubrique 4.3. Contre-indications :

Existence ou antécédents de méningiomes : ajouter : « (voir rubrique 4.4). ».

- Rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Ajouter dans le paragraphe « méningiome » :

« Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour le suivi et la détection de méningiomes conformément à la pratique clinique, à savoir : réaliser une imagerie cérébrale par IRM à l'issue de la première année de traitement si celui-ci est poursuivi, afin d'éliminer l'existence d'un méningiome (voir rubrique 4.3). En cas

d'antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou de neurofibromatose de type 2, une IRM est à réaliser dès l'initiation du traitement. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale. »

Ajouter l'encadré suivant :

Le prescripteur doit s'assurer que la patiente a été informée des risques de méningiome et de ses symptômes tels que maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat et une faiblesse, paralysie.

Le prescripteur doit s'assurer également que la patiente a été informée de la surveillance nécessaire et qu'elle a reconnu avoir compris cette information (au-delà de la première année de traitement, attestation annuelle d'information co-signée par le prescripteur et la patiente).

Ajouter : « *Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par XXXX, le traitement devra être arrêté définitivement et un avis neurochirurgical sera requis (voir rubrique 4.3). Certaines données montrent que le risque de méningiome pourrait diminuer après l'arrêt du traitement par XXX. »*

Annexe II :

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Ajouter :

Le titulaire de l'AMM met à disposition des prescripteurs :

Pour tout traitement, quelle qu'en soit la durée :

- *un document d'information à destination des patientes.*

Pour tout traitement au-delà d'un an :

- *Une attestation annuelle d'information destinée à garantir l'information des patientes traitées par acétate de nomégestrol ou acétate de chlormadinone par leur médecin :*

- o *des risques de méningiome liés à la prise de ce traitement,*
- o *des mesures permettant, d'une part, de vérifier l'absence de méningiome au cours du traitement et, d'autre part, de réduire les risques de survenue d'un méningiome au cours du traitement,*
- o *de la conduite à tenir en cas d'identification d'un méningiome.*

Cette attestation doit être co-signée par le médecin prescripteur et par la patiente chaque année au moment du renouvellement du traitement. L'original doit être conservé avec le dossier médical de la patiente et une copie est remise à la patiente.

Annexe IIIB (Notice) :

- En début de notice, ajouter l'encadré suivant :

Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, en raison du risque de survenue d'un méningiome, assurez-vous d'avoir lu, compris et signé l'attestation annuelle d'information qui vous est remise par votre médecin avant prescription de XXX. Vous devez présenter cette attestation d'information au pharmacien avant toute délivrance du médicament.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

- **Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre XXX ? :**

Ne jamais prendre XXX :

Alinéa « En cas d'existence ou d'antécédent de méningiome » ; **ajouter** : « Une imagerie du cerveau par IRM est à réaliser à la fin de la première année de traitement si celui-ci est renouvelé. »

Avertissements et précautions :

Paragraphe « Méningiomes », ajouter :

« Une imagerie du cerveau par IRM est à réaliser à la fin de la première année de traitement si celui-ci est renouvelé. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une nouvelle imagerie du cerveau par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première IRM, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale, et ce, tant que le traitement est maintenu.

Si vous remarquez des symptômes tels que des troubles de la vision (par exemple une vision double ou floue), une perte d'audition ou un sifflement dans les oreilles, une perte d'odorat, des maux de tête qui s'aggravent au fil du temps, des pertes de mémoire, des crises convulsives, une faiblesse dans les bras ou les jambes, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Si un méningiome vous est diagnostiqué, votre médecin arrêtera votre traitement par XXX (voir la rubrique « Ne prenez jamais XXX ») et un avis neurochirurgical sera requis.

L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement, en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire.»

Rubrique « CPD » des annexes I, II et IIIA de l'AMM :

« Liste I.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

Pour toute antériorité de traitement inférieure à 1 an, la prescription nécessite la mention « traitement inférieur à 1 an » sur l'ordonnance ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de cette mention.

Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, la prescription nécessite la signature annuelle par le médecin et la patiente d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que l'attestation a été co-signée. ».

L'ensemble des modifications d'AMM envisagées entrerait en vigueur dans un délai d'un mois à compter de la notification de la décision de l'ANSM.

Toutefois, pour les patientes en cours de traitement, les professionnels de santé ne seraient tenus de mettre en œuvre de façon obligatoire les nouvelles conditions de prescription et de délivrance que dans un délai de 6 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de la décision.

En conséquence de ce qui précède, je vous invite à me faire connaître vos observations sur l'ensemble des modifications envisagées précitées ainsi que sur le projet d'attestation annuelle d'information et le projet de document d'information destiné aux patientes, **dans un délai de 15 jours à compter de la réception de la présente lettre** et ce, par message électronique à l'adresse suivante :

DMM1 Direction médicale des médicaments 1
DA Direction des autorisations
A l'attention de

Email :

Je vous informe qu'à défaut de réponse de votre part dans le délai imparti ou s'il ressort de l'évaluation des éléments fournis qu'ils ne sont pas de nature à changer le sens de la décision envisagée, je procéderai aux modifications susmentionnées de l'AMM de vos spécialités.

Il vous appartiendra de vous conformer à cette décision dans les meilleurs délais, notamment en ce qui concerne la mise à jour des RCP et notice.

Par conséquent, je vous remercie de bien vouloir me communiquer le calendrier prévisionnel de mise à disposition du premier lot de médicaments intégrant les modifications précitées ainsi qu'une estimation des éventuels stocks résiduels non conformes.

En outre, la diffusion de l'attestation annuelle d'information et du document d'information des patientes précitées, par le biais d'une lettre d'information, puis sur demande ou téléchargeable sur votre site internet, devra être réalisée de façon mutualisée avec l'ensemble des autres titulaires d'AMM concernés, conformément à la convention sur la mutualisation des mesures additionnelles de réduction du risque.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL
Directrice Générale