

Saint-Denis, le 02 février 2024

Direction Direction Médicale Médicaments 1
Pôle Pôle 5 « endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie,
ORL, allergologie »

Dossier suivi par [REDACTED]

Tél [REDACTED]

Courriel [REDACTED]

Direction Direction des autorisations (DA)
Pôle Modifications d'AMM, en lien avec la direction médicale
médicaments 1 (VAR 1)

Dossier suivi par [REDACTED]

Tél [REDACTED]

Courriel [REDACTED]

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25 AVENUE DU DOCTEUR
LANNELONGUE
75014 PARIS

A l'attention du Pharmacien responsable

N/Réf. : [REDACTED] / 6 242 973 6

N° OTES sortant : 20204010200022

Lettre adressée par courriel avec accusé de réception

Madame, Monsieur,

Vous êtes titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la spécialité pharmaceutique suivante :

DEPO PROVERA 150 mg/3 ml, suspension injectable,

contenant de la médroxyprogestérone et indiquée comme contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

Le 28 juin 2023 s'est tenue, à la demande de l'ANSM, une réunion du Comité spécialisé temporaire (CST) « progestatifs et risque de méningiomes », composé d'experts et de représentants d'associations de patients, afin de leur présenter les résultats d'une étude épidémiologique conduite par le GIS EPI-PHARE et disponible en ligne¹. Cette étude montre que l'utilisation prolongée de la médroxyprogestérone est associée à un surrisque de méningiome.

Les membres du CST ont estimé que les données présentées devaient être assorties de premières mesures pour encadrer le risque de méningiome.

Dans ce cadre, un projet de recommandations vous a été adressé le 12 juillet 2023 et vous n'avez pas émis d'observations.

Les recommandations ont été mises en ligne le 21 juillet 2023. Il s'agissait de premières recommandations d'utilisation et de surveillance des patientes, dans l'attente de l'audition des sociétés savantes de gynécologie et d'endocrinologie.

Le 11 octobre 2023 s'est tenue une nouvelle réunion du CST précité avec audition des sociétés savantes de gynécologie et d'endocrinologie. Au vu des conclusions de cette réunion, un projet de recommandations actualisées vous a été adressé le 5 décembre 2023 pour commentaires.

Par courriel du 7 décembre 2023, vous avez souhaité une modification de forme relative à l'indication du médicament qui a été prise en compte.

Les recommandations ont finalement été mises en ligne le 18 décembre 2023.

¹ <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/progestatifs-meningiomes-intracranien/>

Ces recommandations d'utilisation de la médroxyprogestérone et de surveillance des patientes sont les suivantes :

Recommandations d'utilisation pour les personnes traitées par médroxyprogestérone

Elle doit être utilisée lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives, comme le précise son AMM.

Sa prescription peut rester justifiée dans certains cas très particuliers, tels que non-respect de l'observance, intolérance à l'implant sous cutané ou au dispositif intra-utérin (DIU).

Recommandations de suivi par imagerie pour les personnes traitées par médroxyprogestérone

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) ;
- à l'instauration d'un traitement progestatif par l'un des cinq progestatifs à risque (acétate de cyprotérone, acétate de chlormadinone, acétate de nomégestrol, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone) ou par un progestatif avec un risque de méningiome non connu à ce jour (diénogest, drospirénone et désogestrel), si la patiente a été traitée plus d'un an par médrogestone ou médroxyprogestérone.

Au-delà de ces recommandations, afin de garantir un usage sûr et efficace de ce médicament à long terme, il apparaît nécessaire de compléter et d'adapter en conséquence les rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice de la spécialité DEPO PROVERA, ainsi que de renforcer ses conditions de prescription et de délivrance (CPD).

En effet, à ce jour, la spécialité DEPO PROVERA est uniquement soumise 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 (dose-dépendant), j'envisage de mettre en place 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 d'une durée supérieure à 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 surveillance 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, la transmission d'un document d'information à destination des patientes 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.

Compte tenu de ce qui précède 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 votre spécialité 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, DEPO PROVERA 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 :

Ajout de :

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

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

Ajout de :

« - Méningiomes :

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée d'acétate de médroxyprogestérone (plusieurs années). Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par DEPO PROVERA le traitement devra être arrêté et un avis neurochirurgical sera requis (voir rubrique 4.3). Dans certains cas, le volume du méningiome s'est stabilisé à l'arrêt du traitement par DEPO PROVERA.

- « 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).

- Rubrique 4.8. Effets indésirables :

Ajout dans le SOC « Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) » avec une fréquence non connue :

« - Méningiomes

Des cas de méningiomes simples et multiples ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'acétate de médroxyprogestérone (voir rubriques 4.3. et 4.4.). »

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 DEPO PROVERA 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 DEPO PROVERA. 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 DEPO PROVERA ? :**

Ne jamais prendre DEPO PROVERA :

Ajouter :

« . Si vous avez un méningiome ou si on vous a déjà diagnostiqué un méningiome (une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne). 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 :

Ajouter :

« Méningiomes :

L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone a été associée au développement d'une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne (méningiome) en particulier lorsque vous l'utilisez pendant une durée prolongée (plusieurs années) (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

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

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.

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. Quels sont les effets indésirables éventuels ? :

Ajouter :

« L'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone a été associée au développement d'une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne (méningiome), en particulier pendant une durée prolongée (plusieurs années) (voir rubrique 2 "Avertissements et précautions"). La fréquence de survenue n'est pas connue. »

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 30 jours à compter de la réception de la présente lettre** et ce, par message électronique à l'adresse suivante :

**DMM1 Direction Médicale Médicaments 1
DA Direction des autorisations**

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 votre spécialité.

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 qui intégrerait les modifications précitées ainsi qu'une estimation des éventuels stocks résiduels non conformes.

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

Gaëlle GUYADER
Directrice
Direction des autorisations