

Lettre aux professionnels de santé

Juin 2019

Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acétate de cyprotérone dosées à 50 ou 100 mg (Androcur et ses génériques)

Information destinée aux dermatologues, endocrinologues, gynécologues, médecins généralistes, médecins pénitenciers, oncologues, pédiatres, psychiatres, urologues.

Madame, Monsieur,

L'ANSM souhaite vous faire part des **nouvelles conditions de prescription et de délivrance** des spécialités à base d'acétate de cyprotérone dosées à 50 ou 100 mg (Androcur et ses génériques).

Ces modifications font suite aux nouvelles données qui confirment que l'acétate de cyprotérone dosé à 50 ou 100 mg **favorise le développement de méningiomes**, particulièrement s'il est prescrit à **forte dose et pendant une longue durée**¹. Par ailleurs, d'autres données montrent que dans de nombreux cas les méningiomes liés à la prise d'acétate de cyprotérone peuvent régresser à l'arrêt du traitement.

Compte tenu de ces éléments l'ANSM a diffusé des recommandations aux professionnels de santé en octobre 2018. Les ventes d'Androcur et ses génériques ont déjà diminué de près de 50 % par rapport à l'année dernière, cette évolution doit se poursuivre. Aussi, l'ANSM renforce l'information et la surveillance des patients lors de la prescription et de la dispensation de ces traitements.

Vous trouverez ci-joint deux documents à remettre à vos patients traités par acétate de cyprotérone 50 ou 100 mg :

- ✓ un **document d'information**,
- ✓ une **attestation annuelle d'information** qui devra être signée par le patient et par le prescripteur avant toute prescription d'Androcur et ses génériques.

La durée de validité de cette attestation est d'un an. La poursuite du traitement au-delà d'un an nécessitera la co-signature d'une nouvelle attestation.

Le patient doit impérativement présenter une copie de l'attestation signée au pharmacien avant toute délivrance du médicament :

- à compter du 1^{er} juillet 2019 pour toutes les initiations de traitement,
- dès que possible et au plus tard le 1^{er} janvier 2020 pour les patients en cours de traitement.

Ces deux documents sont également disponibles sur les sites de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>) et de la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Les résumés des caractéristiques (RCP) et les notices d'Androcur et ses génériques seront modifiés en ce sens.

Conduite à tenir

- L'utilisation des spécialités d'acétate de cyprotérone dosées à 50 ou 100 mg n'est pas recommandée chez l'enfant et la femme ménopausée et les indications hors AMM telles que notamment l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire.
- La posologie minimale efficace doit être utilisée.
- Les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire.
- L'acétate de cyprotérone ayant des propriétés contraceptives, des méthodes contraceptives efficaces doivent être utilisées en cas d'arrêt du traitement, y compris en cas d'une interruption ponctuelle (non délivrance en pharmacie en l'absence d'une copie de l'attestation d'information signée).

¹ Etude CNAM : "Exposition à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme : une étude de cohorte en France de 2006 à 2015"

- ✓ **Avant d'initier tout traitement par acétate de cyprotérone, vous devez :**
 - à compter du 1^{er} juillet 2019, informer votre patient du risque de méningiome, en lui remettant le document d'information patient et une copie de l'attestation annuelle d'information qu'il doit signer et que vous devez co-signer ;
 - prescrire une IRM cérébrale en début de traitement afin de vérifier l'absence de méningiome.

- ✓ **Pour les patients en cours de traitement par acétate de cyprotérone, vous devez :**
 - réévaluer le bienfondé de la poursuite du traitement et envisager un contrôle par IRM cérébrale ;
 - informer le patient du risque de méningiome et lui remettre le document d'information ;
 - en cas de poursuite du traitement :
 - lui remettre une copie de l'attestation annuelle d'information, qu'il doit signer et que vous devez co-signer, au plus tard le 1^{er} janvier 2020 ;
 - réévaluer chaque année la prescription en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel ;
 - prescrire une IRM 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.

- ✓ **En cas de découverte de méningiome**
 - le traitement doit être arrêté **définitivement**,
 - un avis neurochirurgical est recommandé,
 - les méningiomes sous acétate de cyprotérone régressant ou se stabilisant après arrêt du traitement dans de nombreux cas, une approche conservatrice est souvent possible. Celle-ci devra être discutée avec le neurochirurgien.

- ✓ **Pour les patients ayant arrêté le traitement, vous devez :**
 - réaliser un examen clinique et juger de l'opportunité de prescrire une IRM.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, vous êtes invités à contacter vos patients afin d'évoquer avec eux les conséquences et les suites de ce traitement.

Afin de vous aider dans cette démarche, vous recevrez un courrier de la CNAM et de l'ANSM vous précisant la liste des patients auxquels vous avez prescrit de l'acétate de cyprotérone dosé à 50 ou 100 mg au cours des 2 dernières années (recul disponible dans les bases de la CNAM). En parallèle, ces patients recevront un courrier leur recommandant de consulter leur médecin.

L'ANSM rappelle qu'un **numéro vert 08 05 04 01 10** est accessible gratuitement du lundi au vendredi de 9 h à 19 h pour répondre aux questions des patients et de leur entourage.

Rappel des indications en fonction du dosage :

Acétate de cyprotérone 50 mg :

- *Traitement des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.*
- *Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.*

Acétate de cyprotérone 100 mg :

- *Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.*
- *Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.*

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'expression de mes salutations confraternelles.

Dr. Dominique Martin
Directeur général de l'ANSM

ANDROCUR ET SES GÉNÉRIQUES

[acétate de cyprotérone, comprimés dosés à 50 ou 100 mg]

Votre médicament, à base d'acétate de cyprotérone (Androcur ou ses génériques), est notamment utilisé :

- ◆ chez la femme, dans le traitement de certaines maladies hormonales se manifestant par une augmentation du système pileux (hirsutisme),
- ◆ chez l'homme, pour atténuer les symptômes du cancer de la prostate,
- ◆ dans le traitement de certaines formes de paraphilie (déviance sexuelle) en association avec une prise en charge psychothérapeutique.

Les indications hors AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire. Les utilisations chez l'enfant et chez la femme ménopausée ne sont pas recommandées.

Une étude⁽¹⁾ a confirmé le risque de méningiome en cas d'utilisation de ce médicament. Ce risque est multiplié par 7 au-delà de 6 mois d'utilisation d'une dose moyenne supérieure ou égale à 25 mg par jour. Il est multiplié par 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 g, soit environ 5 ans de traitement à 50 mg par jour ou 10 ans à 25 mg par jour.

(1) Étude CNAM "Exposition à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme : une étude de cohorte en France de 2006 à 2015".

CONDUITE À TENIR

VOUS ÊTES ACTUELLEMENT TRAITÉ PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES

Consultez votre médecin pour qu'il réévalue votre situation et vous prescrive une IRM cérébrale.

- ◆ Si l'IRM révèle la présence d'un méningiome : votre traitement sera définitivement arrêté.

Plusieurs études montrent que les méningiomes liés à la prise d'acétate de cyprotérone peuvent régresser dans de nombreux cas à l'arrêt du traitement.

- ◆ Si l'IRM ne révèle rien de particulier :

- vous pourrez choisir de poursuivre votre traitement, après concertation avec votre médecin.
- si vous poursuivez votre traitement, votre médecin vous prescrira une nouvelle IRM au plus tard 5 ans après la première, puis tous les 2 ans.

La plus faible dose efficace vous sera prescrite pour réduire le risque de méningiome. Votre médecin réévaluera votre traitement au cours de consultations régulières et au moins une fois par an.

VOUS DÉBUTEZ UN TRAITEMENT PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES

Votre médecin va vous prescrire une IRM en début de traitement. La plus faible dose efficace vous sera prescrite pour réduire le risque de méningiome. Votre médecin réévaluera votre traitement au cours de consultations régulières et au moins une fois par an.

VOUS AVEZ ÉTÉ TRAITÉ PAR ANDROCUR OU SES GÉNÉRIQUES PAR LE PASSÉ

Les données scientifiques montrent que dans de nombreux cas **les méningiomes liés à la prise d'acétate de cyprotérone peuvent régresser à l'arrêt du traitement**. Si vous avez été traité par Androcur ou l'un de ses génériques et que ce traitement a été arrêté, parlez-en à votre médecin.

Dans le cadre de votre traitement, **votre médecin vous remettra chaque année une attestation d'information** qui devra être complétée et signée par votre médecin et vous-même. L'objectif de cette attestation est de vous permettre d'échanger avec votre médecin, en particulier sur les bénéfices et les risques de ce médicament. Une copie de ce document devra impérativement être présentée au pharmacien pour toute délivrance du médicament.

L'acétate de cyprotérone ayant des propriétés contraceptives, des méthodes contraceptives efficaces doivent être utilisées en cas d'arrêt du traitement, y compris en cas d'une interruption ponctuelle (non délivrance en pharmacie en l'absence d'une copie de l'attestation d'information signée).

Restez attentif aux signes ou symptômes pouvant vous faire penser à une atteinte neurologique (voir au verso).



N'arrêtez ou ne modifiez jamais votre traitement sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.



Quel lien entre acétate de cyprotérone et méningiome ?

Qu'est-ce qu'un méningiome ?

Il s'agit d'une tumeur des membranes qui entourent le cerveau : les méninges. Le méningiome peut être unique ou multiple. Ces tumeurs sont le plus souvent non cancéreuses mais peuvent être à l'origine de troubles graves, pouvant nécessiter une intervention chirurgicale lourde et à risque.

Un méningiome peut se développer en dehors de toute prise de médicament.

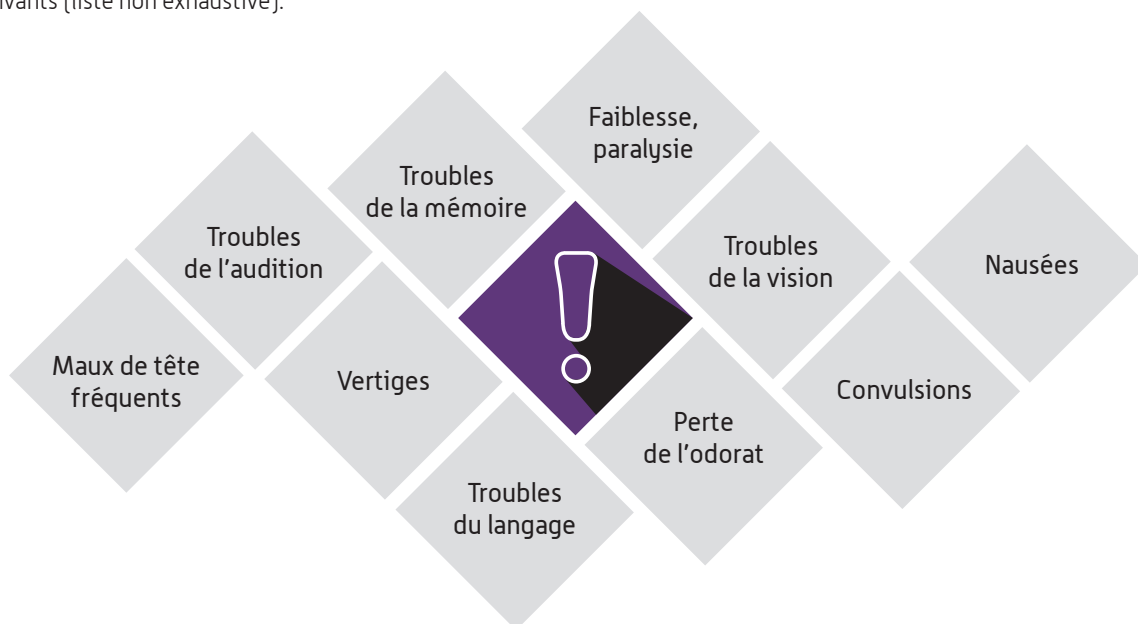
Le risque de méningiome associé à l'acétate de cyprotérone est un risque connu et mentionné depuis 2011 dans les notices d'Androcur puis de ses génériques.

Une étude^[2] a montré que plus un traitement par ce médicament est long et à des doses importantes, plus le risque de méningiome augmente.

Les données scientifiques montrent que dans de nombreux cas les méningiomes liés à ce médicament peuvent régresser à l'arrêt du traitement. Cependant, les connaissances actuelles ne permettent pas de savoir si la prise d'acétate de cyprotérone fait apparaître un méningiome ou si elle accélère la croissance d'un méningiome déjà existant.

Quels sont les symptômes qui doivent vous alerter ?

Les signes peuvent être très différents selon la taille et la localisation du méningiome. Les symptômes les plus fréquents sont les suivants (liste non exhaustive).



➡ Pour déclarer tout effet indésirable :
www.signalement-sante.gouv.fr

➡ Pour vous informer sur les médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

POUR PLUS D'INFORMATIONS, CONTACTER LE

0 805 04 01 10

Service & appel gratuits

Appel gratuit du lundi au vendredi, de 9h à 19h

Ce document a été élaboré en lien avec les représentants d'utilisateurs d'Androcur et de ses génériques et les professionnels de santé concernés.

[2] Étude "Exposition à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme : une étude de cohorte en France de 2006 à 2015".

Traitement par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) et risque de méningiome

(Document à remplir et signer par le médecin et le patient)

L'acétate de cyproterone (Androcur 50 mg, Androcur 100 mg et génériques) s'oppose aux effets des hormones sexuelles mâles (androgènes). Son utilisation prolongée à forte dose augmente le risque de survenue de méningiomes. Le méningiome est une tumeur généralement non cancéreuse développée aux dépens des membranes du cerveau (méninges).

L'objectif de cette attestation d'information est de garantir l'information des patients traités par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) par leur médecin sur :

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

Attestation d'information

Veillez lire attentivement ce qui suit et cocher les cases

Nous confirmons avoir discuté des points suivants :

- Ce médicament est prescrit :
 - dans les indications de son AMM
 - hors AMM
- Ce médicament est **contre-indiqué en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome**. Une imagerie du cerveau par **IRM en début de traitement** est / a été prescrite pour vérifier l'absence de méningiome.
- L'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone **au delà de 6 mois**, à la posologie de 50 mg par jour, peut multiplier le **risque de méningiome par 7, et par 20 au-delà de 5 ans de traitement**.
- Les symptômes cliniques évocateurs d'un méningiome peuvent être, notamment, des maux de tête, des troubles de la vision et/ou du langage, l'apparition d'une épilepsie. En cas de symptômes cliniques évocateurs, il est nécessaire de consulter le médecin traitant.
- L'intérêt de la prescription doit être réévalué **annuellement** en tenant compte du bénéfice et des risques pour chacun. Dans la mesure où le risque augmente avec la dose et la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses doivent être évitées.
- Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, **une IRM cérébrale devra être réalisée 5 ans après la première IRM**, puis **tous les deux ans** si l'IRM à 5 ans est normale, et ce, tant que le traitement est maintenu.
- En cas de découverte d'un méningiome, le traitement devra être arrêté **définitivement** et un avis neurochirurgical sera requis.
- Cette attestation d'information ne constitue en aucune manière une décharge de responsabilité ni une acceptation du risque en l'état des connaissances à ce jour

Nom du médecin :

Date :

Signature et tampon du médecin :

Nom du patient :

Date

Signature

L'ORIGINAL DE CE DOCUMENT DATÉ ET SIGNÉ DOIT ÊTRE CONSERVÉ AVEC LE DOSSIER MÉDICAL DU PATIENT ET UNE COPIE EST REMISE AU PATIENT QUI DOIT LE PRÉSENTER IMPÉRATIVEMENT AU PHARMACIEN POUR CHAQUE DELIVRANCE DU MÉDICAMENT. LA DURÉE DE VALIDITÉ DE CE FORMULAIRE EST DE 1 AN. LA POURSUITE DU TRAITEMENT AU DELÀ DE 1 AN NECESSITE UN NOUVEL ACCORD DE SOINS (FORMULAIRE ANNUEL).