

Numero unique de document :
Date document 14/06/2018 :
Direction des produits en cardiologie
Pôle : Pôle Endocrinologie, gynécologie,
Urologie, pneumologie, ORL, allergologie
Personne en charge : Isabelle Yoldjian

CSST méningiome et acétate de cyprotérone

Séance du 13/06/2018 de 16h à 18h salle A011

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Martine Alt-Tebacher	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catherine Bremont-Weil	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lise Duranteau	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bernard Guillot	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique Kerlan	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catherine Pienkowski	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Geneviève Plu-Bureau	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alain Weill	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jacques Young	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Myriam Mezzarobba	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Laure Bernat	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean Michel Race	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Céline Druet	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle Yoldjian	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Muriel Uzzan	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pauline Dayani	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Carole Fosset	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mouna Abane	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tiphaine Canarelli	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner pour audition, information, adoption ou discussion</i>	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction Rappel de l'historique et du contexte sur le risque de méningiome associé à l'exposition à l'acétate de cyprotérone	IYO	Pour information	Non	Non

2.	Présentation des résultats de l'étude CNAM sur le risque de méningiome associé à l'acétate de cyprotérone	CNAM	Pour information	Non	Non
3.	Discussion des résultats et questions aux experts		Discussion	Non	Non
4.	Conclusions		Discussion	Non	Non

1. Introduction

L'ANSM en collaboration avec la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) / équipe de neurochirurgie de Lariboisière travaille depuis plusieurs mois sur le risque de survenue de méningiomes associé à l'acétate de cyprotérone (Androcur). Si le risque était déjà connu et mentionné dans le RCP du produit (suite à un arbitrage européen en 2009), la force du lien n'était jusqu'à présent pas connue.

Rappel historique des mesures prises autour de l'acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone (AC) est un progestatif qui possède une forte activité antigonadotrope et antiandrogénique. Ses indications pour le dosage à 50 mg sont :

- 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.

Pour l'indication hirsutisme chez la femme, le schéma posologique de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est de 50 mg / jour pendant 20 jours associé à un estrogène.

Les premières discussions européennes sur le risque de méningiomes sous acétate de cyprotérone débutent en 2009, date à laquelle la France a lancé un signal sur la base d'une publication du Pr Froelich mettant en évidence une association entre l'acétate de cyprotérone et la survenue de méningiomes.

Ce signal a été évalué puis discuté avec l'Allemagne comme pays rapporteur au PhVWP de 2009 et des modifications du RCP (et rubriques correspondantes de la notice) ont été actées pour les spécialités contenant plus de 2mg d'acétate de cyprotérone, afin d'implémenter ce risque.

Ainsi, les RCP/notice ont été modifiés pour ajouter :

- une contre-indication en 4.3 « existence ou antécédents de méningiomes »
- une mention en 4.4 : « des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg et plus par jour. Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par ANDROCUR 50mg, le traitement devra être arrêté »
- une mention en 4.8 « des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg et plus par jour ».

Suite à cet arbitrage, l'Ansm a mis en place une enquête de PV en suivi classique étendue aux autres progestatifs de synthèse sans qu'un effet de classe ne puisse être clairement démontré sur le risque de méningiome, compte tenu du peu d'évènements rapportés.

Les données de ventes de l'AC 50 mg en France en 2017

Androcur 50 mg commercialisé par Bayer représente 1/4 des ventes d'AC, les autres parts de marché sont représentées par les génériqueurs (Mylan, Biogaran, Sandoz, ...).

L'estimation du nombre de femmes exposées à l'AC est d'environ 57 000 en France en 2017. A noter que 82% des ventes de 50 mg ne concernent que les femmes. Comparé à d'autres pays en Europe (UK, IT, DE, ES), la France représente environ 60% des ventes d'AC sur ces 5 pays en 2016. Environ, 80% des

cas de méningiomes observés dans la base PV Europe sont des cas français, ceci est probablement en rapport avec l'exposition majoritaire en France.

Les données openmedic 2017 pour la répartition des ventes d'Androcur 50 mg en fonction des prescripteurs montrent une prescription initiale ou de renouvellement faite en ordre décroissant par les médecins: Gynécologues (39%), généralistes (27%), prescripteurs hospitaliers (toutes spécialités confondues) (15%), endocrinologues (10%), chirurgiens (3%) et dermatologues (3%). Les taux de répartition sont un peu différents de ceux observés dans l'étude CNAM et effectué sur les prescriptions initiales à partir de la base de données SNIIRAM/SNDS. Les gynécologues sont les prescripteurs les plus nombreux d'après les deux sources de données.

Problématique récente

Depuis 2009, on observe une augmentation du nombre de cas de méningiomes rapportés sous AC. Sur la base de cette augmentation des cas, le laboratoire Bayer a d'ailleurs demandé à l'ANSM une modification du schéma posologique en 2012 afin de s'aligner sur la plupart des schémas thérapeutiques européens. Le rationnel du laboratoire était que la survenue des cas français était en rapport avec le schéma posologique proposé en France (3 schémas possibles). Cependant, le nouveau schéma posologique proposé par Bayer restait identique en termes de dose cumulée mensuelle par rapport aux schémas existants. Après plusieurs tours de discussion, le schéma posologique a finalement été modifié en 2015 avec un schéma unique à 50 mg /j + Estradiol (par voie orale ou percutanée) pendant les 20 premiers jours du cycle + contraception locale supplémentaire les 2 premiers cycles. Ce schéma correspondant à la pratique de l'utilisation d'AC en France.

Dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), une augmentation progressive du nombre de cas de méningiomes déclarés sous AC a été observée depuis 2009 pour atteindre 100 cas en juin 2018. Des cas de méningiomes sont également rapportés avec d'autres progestatifs (nomegestrol et chlormadinone particulièrement) mais le nombre de cas (une dizaine chacun) est bien moins important avec ces spécialités comparé à l'AC alors que l'exposition est plus importante. Il est à noter que le risque a été identifié avec l'AC à 50 mg mais pas pour l'association AC (2mg) + EE (pilule Diane) et les ventes d'androcur 50 mg sont environ deux fois inférieures à celles de Diane.

2. Présentation de l'étude CNAM sur le risque de méningiome associé à l'acétate de cyprotérone

Le risque de méningiome est déjà connu et mentionné dans la notice destinée aux patients et dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments depuis 2011. Si le risque était connu, jusqu'à présent la quantification du risque entre la prise de ces médicaments et l'apparition de méningiome n'était pas évaluée, notamment au regard de la posologie, de la durée d'exposition et de la dose cumulée.

Ainsi, pour y répondre, une étude a été entreprise par l'Assurance maladie en coopération avec le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière. Cette étude porte sur les données issues des bases de l'assurance maladie¹ sur 250 000 femmes exposées à l'acétate de cyprotérone (début du traitement entre 2007 et 2014) dont 140 000 avaient eu au moins trois boîtes (soit 3000 mg) au cours des 6 premiers mois de traitement.). La survenue d'un méningiome opéré a été suivie chez ces femmes pendant 7 années. Les résultats complets seront disponibles ultérieurement.

¹ Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) et Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)

Toutefois, les premiers résultats disponibles de cette étude suggèrent que :

- L'utilisation de l'acétate de cyprotérone chez des femmes ayant au moins trois boîtes prescrites (soit 3000 mg) au cours des 6 premiers mois exposerait à un risque de survenue de méningiome multiplié par 7 comparé à des femmes faiblement exposées (HR de 6,8 après ajustement sur l'âge).
- Une forte relation dose effet est observée: le risque de survenue de méningiome serait multiplié par plus de 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 000 mg, ce qui correspond par exemple à un traitement à la dose de 50 mg/j 20 jours par mois pendant 5 ans.
- Le risque de méningiome augmente fortement avec l'âge de la patiente.
- Le risque de méningiome diminue très fortement après l'arrêt du traitement.
- Plus de 500 cas de méningiomes de femmes exposées à l'acétate de cyprotérone ont été pris en charge en neurochirurgie ou neurologie entre 2007 et 2015.
- Les primo-prescripteurs d'AC (50 ou 100 mg² générique ou non) sont les gynécologues (57%), les dermatologues (12%), généralistes (18%), endocrinologues (10%) et d'autres spécialités bien moins représentées (source CNAM).
- Il existe une forte utilisation hors AMM de l'AC, dans des indications mal identifiées.

3. Discussion

On observe une utilisation beaucoup plus importante de l'AC en France, en comparaison aux autres pays Européens. Il n'existe pas de rationnel clair.

En termes d'alternatives utilisées dans les autres pays européens, il semblerait que pour le SOPK (syndrome des ovaires polykystiques) la spironolactone soit essentiellement utilisée ainsi que des analogues de la GnRH voire le flutamide. Il est à noter que ces utilisations sont hors AMM en France et en Europe.

Les gynécologues utiliseraient l'AC dans la prise en charge de l'endométriose et dans certaines formes d'acné résistante aux traitements usuels (hors-AMM).

L'étude mise en place par la CNAM est la première étude permettant de quantifier le risque de survenue de méningiome opéré chez des patientes sous AC. Cette étude constitue une base de données quasi-exhaustive des femmes consommant de l'AC à forte dose, la durée moyenne de suivi est de 3 années (durée maximale 8 années) pour la population incidente (2007 à 2015). Le nombre de femmes exposées est très important (290 000 personnes-années versus 6 700 PA dans une étude espagnole) et la relation dose-effet avec un HR de l'ordre de 20 pour les fortes doses cumulées est un argument de causalité important.

Les caractéristiques de base des patientes (âge, statut socio-économique, antécédents, prescripteur initial) sont proches entre le groupe exposé et non exposé, ce qui permet d'exclure un biais de sélection important. Les femmes exposées/non exposées dans cette étude n'ont, par définition, pas de maladie chronique associée (diabète, hypertension) car ces affections étaient des critères d'exclusion.

Cette étude comporte certaines limites :

L'indication thérapeutique est mal définie, le suivi est limité à 8 ans alors que la majorité des méningiomes surviennent après 10 à 30 ans d'exposition à l'AC. Il existe également un biais de détection, puisque cette étude ne permet pas d'identifier des méningiomes non opérés ce qui laisserait supposer que le risque absolu est probablement sous-estimé par rapport à l'incidence réelle.

² Le dosage à 50 mg représente 97% des ventes d'AC en France en 2017.

Le méningiome est la tumeur bénigne la plus fréquente du SNC, bénigne dans 90 % des cas, son incidence est d'environ 8 pour 100 000 personnes-années. Elle augmente avec l'âge (de 0,14/10 000 en dessous de 20 ans, à 49/100 000 au-delà de 85 ans. Les méningiomes sont des tumeurs très vascularisées donc avec un risque hémorragique opératoire et post opératoire important.

Le traitement de référence est chirurgical, en cas de symptomatologie neurologique ou HTIC ou de progression tumorale.

Les méningiomes sous AC ont la particularité de régresser totalement après l'arrêt du traitement (dans quasiment tous les cas décrits par l'équipe de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière).

Les connaissances concernant le risque de méningiome sous AC et la régression de ces tumeurs sans avoir recours nécessairement à un traitement chirurgical auront un fort impact sur la prise en charge thérapeutique des patientes.

Ces méningiomes n'étant plus opérés dans la plupart des cas au CHU de Lariboisière, il n'y a plus de phénotypage des tumeurs afin de caractériser les récepteurs ou autres aspects moléculaires.

Dans l'enquête de pharmacovigilance de 2014 (qui incluait des données cumulatives jusqu'en 2013 de la base de données nationale de pharmacovigilance), il avait été montré que l'évolution n'était pas toujours favorable malgré une régression de la taille de la tumeur dans 6 cas sur 40 pour lesquels l'information était disponible. Certaines patientes ont eu des interventions chirurgicales avec des séquelles neurologiques (visuelles) et un cas de décès avait été rapporté. A l'époque, le diagnostic était probablement plus tardif que le diagnostic actuel, ce qui peut expliquer la proportion de séquelles observées.

4. Actions à mener

1) Au vu des utilisations mal identifiées, probablement hors-AMM et de l'indication ancienne (approuvée en 1994), et compte tenu des nouvelles données de sécurité apportées par la CNAM sur le risque de méningiome associé à l'AC, il apparaît nécessaire de redéfinir plus précisément les indications de l'Androcur 50 mg chez la femme pour mieux définir les situations où le rapport B/R resterait favorable. Certains termes de l'indication comme hirsutisme 'majeur' ou 'idiopathique' doivent être précisés en positionnant par exemple le produit après échec des alternatives (c'est-à-dire des contraceptifs hormonaux). Le rationnel des traitements en post-ménopause devra également être rediscuté.

Les dernières recommandations de la SFE (2008) sur le traitement des hyperandrogénies préconisaient un oestroprogestatif seul en 1^{ère} intention, puis l'AC et la spironolactone comme alternative thérapeutique. La position de l'AC dans cet arbre décisionnel est à redéfinir ainsi que la durée maximale d'utilisation puisqu'il apparaît que le risque est largement augmenté à 5 ans à dose normale d'utilisation.

2) La problématique de l'utilisation chez les patients transgenre a également été soulevée, une information spécifique devra être faite via les associations de patients.

3) Les Sociétés savantes concernées (SFE, SFEDP, CNGOF, SFD, FNDGM) et les neurochirurgiens seront officiellement saisis par l'ANSM afin d'élaborer des recommandations concernant l'utilisation de l'AC afin d'encadrer les risques liés à sa prescription et déterminer une conduite à tenir en cas de survenue de méningiome. Une position commune sera ensuite déterminée avec l'ANSM sur l'utilisation du produit lors d'un prochain CSST.

4) En attendant la publication du rapport de la CNAM, le CSST a recommandé, sur la base des nouvelles informations disponibles, l'élaboration d'un point d'information par l'ANSM sur le risque de survenue de méningiome liée à la prise d'AC.

Les congrès de la SFE et du CNGOF ayant lieu en septembre et décembre respectivement, une communication au sein de ces congrès pourrait être envisagée.