

Direction : DMM1

Pôle : pole 5

Personnes en charge : Pauline Dayani ; Marie Tardieu ; Isabelle Yoldjian

Comité Spécialisé Temporaire (CST) Progestatifs et risque de méningiome Séance du mercredi 28 juin 2023 16h

Ordre du jour

| Points | Sujets abordés | pour audition, information, adoption ou discussion |
|--------|--|---|
| 1. | Introduction/historique/ contexte | Information |
| 2. | Risque de méningiome et progestatifs : données disponibles | Information |
| 3. | Propositions de recommandations | Discussion |

Participants

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Spécialité/fonction | Présent | Absent /excusé |
|----------------------|---|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Membres | | | | |
| Sébastien Froelich | Président du CST, Membre | Neurochirurgie - CHU Paris Lariboisière | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Martine Alt-Tebacher | Membre | Pharmacovigilance CRPV - Strasbourg | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Thierry Brillac | Membre | Médecine Générale - Toulouse | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Lise Duranteau | Membre | Gynécologie Endocrinologie - CHU Bicêtre/Paris | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Jacques de Mouzon | Membre | Président de la SMR | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Yann Mazens | Membre | Représentant France-assos santé | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Emmanuelle Mignaton | Membre | Présidente association AMAVEA | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Etienne Richer | Membre | Gynécologie Obstétrique - Hopital des 4 villes St cloud | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Alain Weill | Membre | Epidémiologie - GIS EIPHARE | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Jacques Young | Membre | Endocrinologie - CHU Bicêtre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Maud Royer | Membre | Représentante d'usagers association Acceptess-T | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sabine Trebaol | Membre | Endo France | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ANSM | | | | |
| Isabelle Yoldjian | Modérateur | Directrice direction médicale médicaments 1 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marie Tardieu | Cheffe de pôle | DMM1/Pole 5 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pauline Dayani | Evaluatrice pharmacovigilance | DMM1/Pole 5 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Muriel Uzzan | Evaluatrice Clinique | DMM1/Pole 5 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Faustine Vidil | Evaluatrice clinique | DMM1/Pole 5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Noémie Roland | | CNAM/DSSES/DESP – GIS EPI-PHARE | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Carole Fosset | Evaluatrice réglementaire | DRD | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Séverine Voisin | Directrice adjointe | DirCOM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Aude Rodriguez | Attachée de presse | DirCOM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

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

L'analyse des DPI des experts nommés ne met pas en évidence de liens en lien avec l'objet du CST.

Abréviations

| | |
|------|---|
| ACM | Acétate de Chlormadinone |
| ACP | Acétate de Cyprotérone |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| AMP | Assistance Médical à la Procréation |
| ANMG | Acétate de Nomégestrol |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé |
| BNPV | Base Nationale de PharmacoVigilance |
| CST | Comité Scientifique Temporaire |
| THM | Traitement Hormonal de la Ménopause |
| THS | Traitement Hormonal Substitutif |

Table des matières

| | | |
|----|---|----|
| 1. | Introduction..... | 4 |
| a. | Contexte | 4 |
| b. | Rappel des principaux résultats de l'étude Epi-Phare (publiés le 26/06/2023)..... | 4 |
| 2. | Objectif de la séance | 5 |
| 3. | Discussion | 6 |
| 4. | Recommandations du CST..... | 9 |
| a. | Médrogestone (COLPRONE 5 mg)..... | 9 |
| b. | Médroxyprogestrone (DEPO-PROVERA) | 10 |
| c. | Promegestone (SURGESTONE 0.5 mg) | 11 |
| d. | Dienogest (génériques de VISANNE 2 mg) | 11 |
| e. | Autres mesures | 13 |
| 5. | Conclusions du CST..... | 13 |

1. Introduction

a. Contexte

Le méningiome est une tumeur qui se développe à partir des méninges (enveloppes autour du cerveau). 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.

Dans la population générale, on observe chaque année environ 9 à 10 nouveaux cas de méningiome pour 100 000 patients. Le sex ratio est de l'ordre de 2 :1 avec les femmes plus fréquemment touchées que les hommes. Les facteurs de risque de méningiome reconnus unanimement dans la littérature scientifiques sont : l'âge, le sexe féminin, les radiations ionisantes cérébrales dans l'enfance et la neurofibromatose de type 2¹⁻³. Des récepteurs à la progestérone et parfois aux œstrogènes sont retrouvés dans les tumeurs pouvant expliquer une prépondérance féminine⁴.

Les progestatifs sont des médicaments utilisés dans des pathologies gynécologiques (endométriose, fibromes, règles particulièrement longues et/ou abondantes, troubles du cycle), dans le traitement hormonal substitutif (y compris ménopause) ; mais aussi en obstétrique (infertilité par insuffisance lutéale, avortements à répétition).

Entre 2019 et 2020, des études épidémiologiques successives d'EPI-PHARE ont démontré un surrisque de méningiome, qui augmente avec la dose cumulée reçue, pour trois progestatifs (acétate de cyprotérone / Androcur, Acétate de nomégestrol / Luteryl, Acétate de chlormadinone / Lutéran et génériques)⁵⁻⁷. Suite à ces études, de nombreuses mesures visant à limiter ce risque ont été mises en place (cf dossier thématique ANSM).

En mars 2023, sur la base de signalements de pharmacovigilance de méningiomes associés à d'autres progestatifs (médrogestone, progestérone 100 ou 200 mg, dydrogestérone et dienogest) et dans l'attente des résultats de l'étude épidémiologique d'EPI-PHARE, nous avons établi des [recommandations préliminaires après avoir recueilli l'avis de notre comité d'experts](#) afin d'encadrer ce risque lorsque l'utilisation de ces traitements est appropriée.

Le groupe d'experts avait considéré qu'un effet « classe » des progestatifs sur le risque de méningiomes ne pouvait être exclu au regard de la stabilisation ou la régression tumorale à l'arrêt du traitement.

Ainsi, dans le cadre de la surveillance renforcée sur l'ensemble des progestatifs, EPI-PHARE a conduit une nouvelle étude de pharmaco-épidémiologie afin d'évaluer le risque de méningiome associé à cette classe de médicaments.

b. Rappel des principaux résultats de l'étude Epi-Phare (publiés le 26/06/2023)

[Actualité - Progestatifs et méningiome : pas d'augmentation du risque avec les DIU au lévonorgestrel mais confirmation du risque pour 3 nouvelles substances - ANSM \(sante.fr\)](#)

A partir des données du Système national des données de santé (SNDS), EPI-PHARE a conduit une étude visant à évaluer, chez les femmes, le risque de méningiome intracrânien opéré lié à l'utilisation de progestatifs (progestérone, médrogestone, médroxyprogestérone, dydrogestérone, promégestone, dienogest). Le risque de méningiome lié aux dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel, aussi appelés stérilets hormonaux, a également été étudié⁸.

L'objectif était d'évaluer en vie réelle, chez les femmes, le risque de méningiome intracrânien opéré lié à l'utilisation d'autres progestatifs (progestérone, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone, dydrogestérone, promégestone, dienogest, dispositifs intra-utérins (DIU) au lévonorgestrel), et selon plusieurs voies d'administration (orale, cutanée, intra-vaginale, intramusculaire et en dispositif intra-utérin).

Au total 18 061 femmes opérées d'un méningiome ont été incluses dans l'étude, appariées avec 90 305 femmes témoins.

Un sur-risque de méningiome intracrânien a été observé pour l'utilisation de trois progestatifs ; médrogestone (Colprone ®) (OR de 3,5 [intervalle de confiance à 95% 2,4-5,1]), acétate de

médroxyprogestérone (Depoprovera®) (OR de 5,6 [2,3-13, 6]), et à la promégestone (Surgestone®)(OR de 2,4 [1,8-3,1]).

Ce sur-risque est observé lorsque la durée d'utilisation de ces médicaments à la posologie autorisée par l'AMM dépasse 1 an, comme c'est le cas avec les acétates de chlormadinone (Lutéran et génériques), de nomegestrol (Lutényl et génériques) et de cyprotérone (Androcur et génériques).

Risque relatif de chirurgie du méningiome avec une utilisation de progestatifs plus d'un an

| Promégestone | Médrogestone | Chlormadine | Médroxy-progestérone | Nomégestrol | Cyprotérone |
|--------------|--------------|-------------|----------------------|-------------|-------------|
| X 2,7 | X 4,1 | X 5,5 | X 5,6 | X 7,5 | X 24,5 |

En revanche, les expositions à la progestérone (Utrogestan ® et génériques) (par voie orale/intravaginale et cutanée) et à la dydrogestérone (Duphaston ®) n'ont pas été associées significativement à un sur-risque de chirurgie de méningiome intracrânien. Fait rassurant , l'exposition aux DIU à 52 mg (stérilet hormonal Mirena ®) et à 13,5 mg (stérilet hormonal Jaydess®) n'est pas liée à un sur-risque de méningiome).

Pour les trois progestatifs avec un sur-risque de méningiome (médrogestone, acétate de médroxyprogestérone et promégestone), le nombre de cas attribuables en 10 années était respectivement de 30, 7 et 48 soit bien inférieur à ceux de l'acétate de cyprotérone (OR de 24,5 [20,8-28,9] ; 845 cas attribuables), de nomegestrol (OR de 7,5 [6,8-8,4] ; 737 cas attribuables) et de chlormadinone (OR de 5,6 [4,9-6,3] ; 466 cas attribuables).

Ces résultats ont été présentés le 12 juin 2023 par Alain Weill à l'occasion d'une réunion avec des professionnels de santé (gynécologues, endocrinologues, médecins généralistes, neurochirurgien) et les représentants d'associations de patients (Amavea, Endomind, EndoFrance, France Assos Santé, Acceptess-T).

[Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien \(epi-phare.fr\)](http://epi-phare.fr)

2. Objectif de la séance

L'objectif du groupe du 28 juin est de sécuriser l'utilisation des 3 nouveaux progestatifs pour lesquels un nouveau sur-risque est observé, en élaborant des recommandations pour les professionnels de santé et les patientes/utilisatrices de ces traitements.

Les sociétés savantes de gynécologie (CNGOF, GEMVI, CNEGM, FNCGM, SFG, CNPGO-GM, SEUD, FFER, SMR) et la Société française d'endocrinologie (SFE) ont souhaité disposer d'un délai de réflexion avant d'être auditionnées pour donner leur avis sur les mesures à proposer aux femmes. Les sociétés savantes seront auditionnées par le groupe actuel, à la rentrée lors d'une nouvelle séance.

Le groupe a estimé à l'unanimité être en capacité d'élaborer des mesures d'imagerie cérébrale et de recommandations de non utilisation, basée sur les précédentes conduites à tenir pour ACP, ACM et NMG.

En préambule à la discussion, l'auteur de l'étude épidémiologique a expliqué que l'étude était suffisamment puissante pour écarter un risque de méningiome pour les progestatifs qui ne sont pas associés dans l'étude à un sur-risque de méningiome, dans des conditions normales d'utilisation (c'est-à-dire telles que recommandées par l'AMM)

De plus, l'effet classe ou « famille » du risque de méningiome est souligné dans la mesure où 6 progestatifs sont associés désormais à un surrisque de méningiomes, et ce même si tous les progestatifs sont différents et ne sont pas tous associés à la dose d'utilisation en vie réelle à une augmentation du risque de méningiome. Il est souligné que les progestatifs ont des caractéristiques

communes, ainsi que les méningiomes observés majoritairement de même localisation (étages antérieur et moyen de la base du crâne). Néanmoins d'autres localisations peuvent être observées.

AMAVEA et France Assos Santé estiment que « les conditions normales d'utilisation » méritent d'être précisées au sein de l'étude épidémiologique pour assurer une bonne compréhension de l'étude.

3. Discussion

a. Données d'exposition

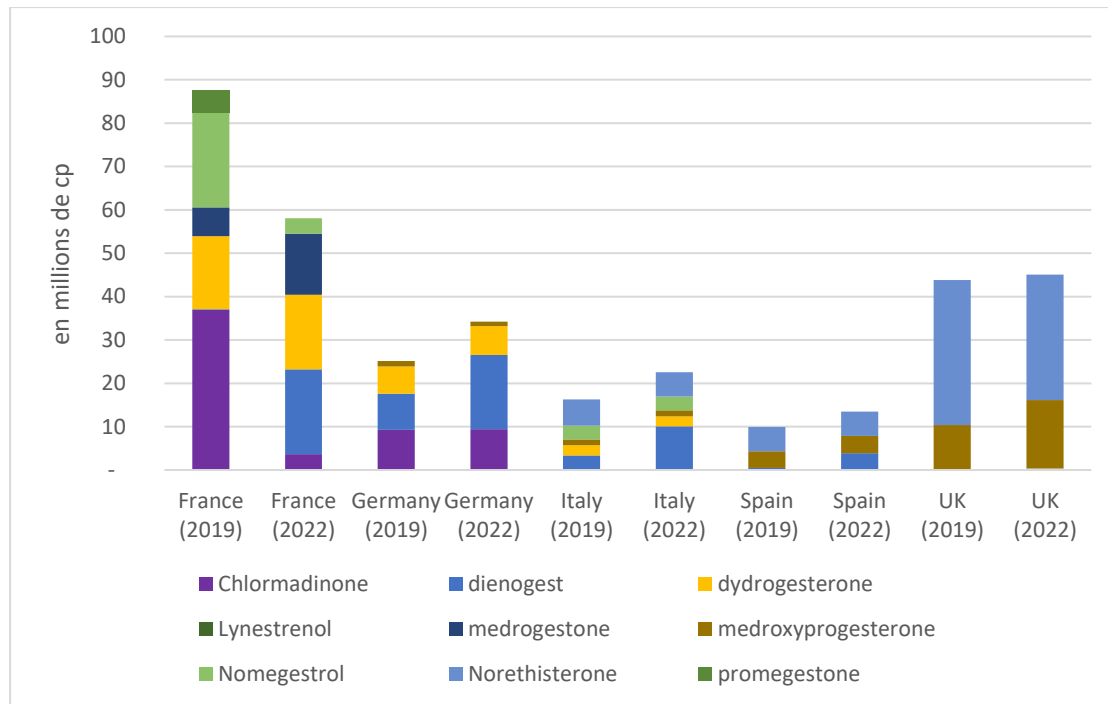


Figure 1: Ventes des progestatifs par voie orale dans 5 pays Européens comparables au plan populationnel (source midas)

Les données de vente montrent un report des prescriptions de ACM et ANMG vers Colprone entre 2019 et 2022 en lien avec les alertes sur méningiomes. L'arrêt de commercialisation de Surgestone a également probablement entraîné un report de prescription sur Colprone.

Globalement on observe une effondrement des ventes de Lutényl et Lutéran et de leurs génériques et un changement notable des pratiques en France avec un moindre recours à l'utilisation des progestatifs en général entre 2019 et 2022. La France reste néanmoins le plus gros consommateur de progestatifs en comparaison à ses voisins européens.

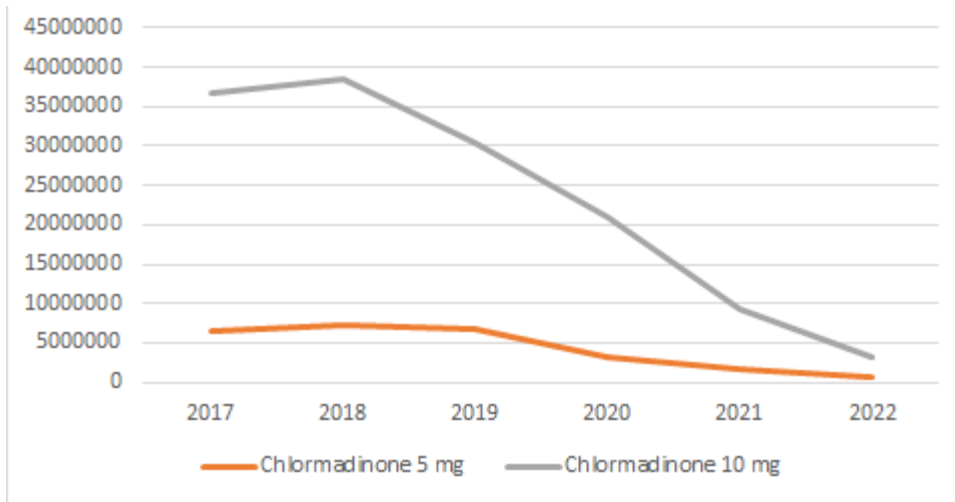


Figure 2: ventes de chlormadinone par année en France (en cp) (source Midas)

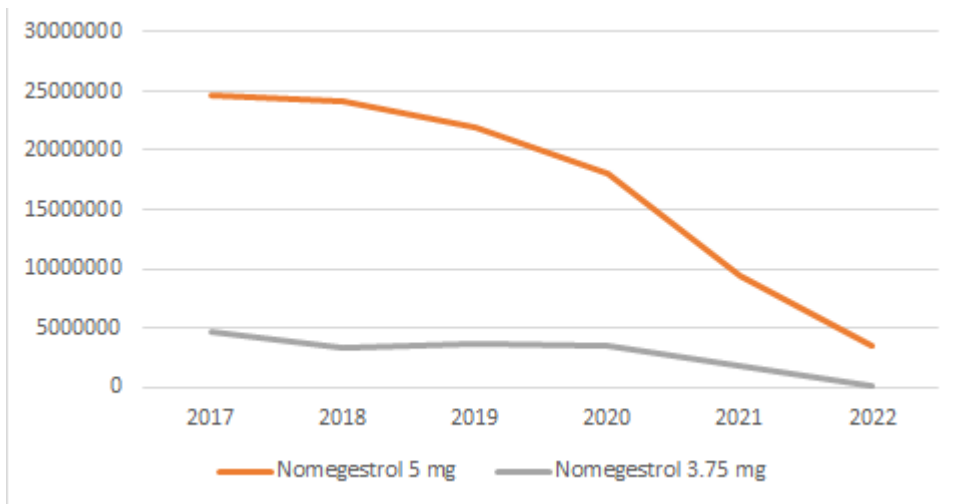


Figure 3: ventes de nomegestrol par année en France (en cp) (source Midas)

b. Rappel des mesures prises pour Lutényl/Lutéran et génériques

❖ 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 ;
- au bout **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)

Surveillance par IRM sous Lutényl/Lutéran et génériques : conditions de mise en place



*Antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2

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

❖ Restrictions d'utilisation :

Indications où le BR reste favorable compte tenu du risque :

- Endométriose
- Hémorragies fonctionnelles
- Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire
- Mastopathie sévère
-

Ces traitements sont à proscrire dans les situations suivantes :

- Ménopause, cycle artificiel en association avec un oestrogène
- Irrégularités du cycle
- Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles)
- Mastodynies non sévères
- Contraception (sans facteur de risque cardiovasculaire associé)

❖ **Courriers CNAM/ANSM** à destination des professionnels de santé et des patientes

Invitation à réévaluer régulièrement le bien-fondé de la prescription et à respecter les modalités de surveillance de leurs patient(e)s sur le plan clinique et radiologique.

❖ **Attestation annuelle d'information**

Résume le niveau de risque, la surveillance par IRM cérébrale applicable, les signes cliniques évocateurs de méningiome.

Obligatoire **au-delà d'un an de traitement** si celui-ci est amené à être poursuivi.

Cette attestation est indispensable pour toute délivrance du médicament en officine par le pharmacien (modification des CPD). Pour les traitements inférieurs à 1 an, le médecin doit indiquer sur l'ordonnance l'antériorité du traitement (< 1 an).

4. Recommandations du CST

Pour les trois nouveaux progestatifs pour lesquels un sur-risque de méningiome a été démontré, le groupe a souhaité à l'unanimité des **mesures cohérentes et harmonisées sur celles prises pour Lutényl & Lutéran et leurs génériques**, dans la mesure où les niveaux de risque sont comparables.

a. Médrogestone (COLPRONE 5 mg)

❖ Exposition

La médrogestone 5 mg (Colprone) est indiquée dans diverses indications gynécologiques: troubles du cycle, hémorragies fonctionnelles ou ménorragies liées aux fibromes, endométriose, traitement hormonal substitutif avec estrogène (THS) et dysménorrhée.

Jusqu'en 2018, l'exposition à la médrogestone était faible (environ 20 000 femmes/an), ne permettant pas de déceler cet effet rare (pour rappel, l'incidence du méningiome dans la population générale est de 9 /100 000 personnes-années). A partir de 2018, l'exposition à COLPRONE a été multipliée par 3 environ, 52 000 personnes exposées en 2021 (source Openmedic/assurance maladie).

La médrogestone (Colprone) est utilisée encore par environ 30 000 personnes chaque mois (parfois en relais des produits déjà connus pour ce risque) dans :

- irrégularités du cycle,
- troubles précédant les règles et règles douloureuses,
- douleurs des seins,
- cycle artificiel en association avec un estrogène,
- endométriose (présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus),
- saignements, en particulier ceux dus à un fibrome.

❖ Imagerie cérébrale

Comme pour Lutényl/lutéran et génériques, le groupe a souhaité que soit proposée une mesure d'imagerie cérébrale :

- ◆ **IRM au bout d'1 an** de traitement par progestatif, **puis 5 ans après la première IRM**, puis tous les 2 ans tant que le traitement est poursuivi
- ◆ Dans tous les cas :
 - **IRM 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)
 - Réalisation d'un examen par imagerie cérébrale (IRM) à tout moment pendant ou après le traitement **en cas de signes évocateurs de méningiomes**

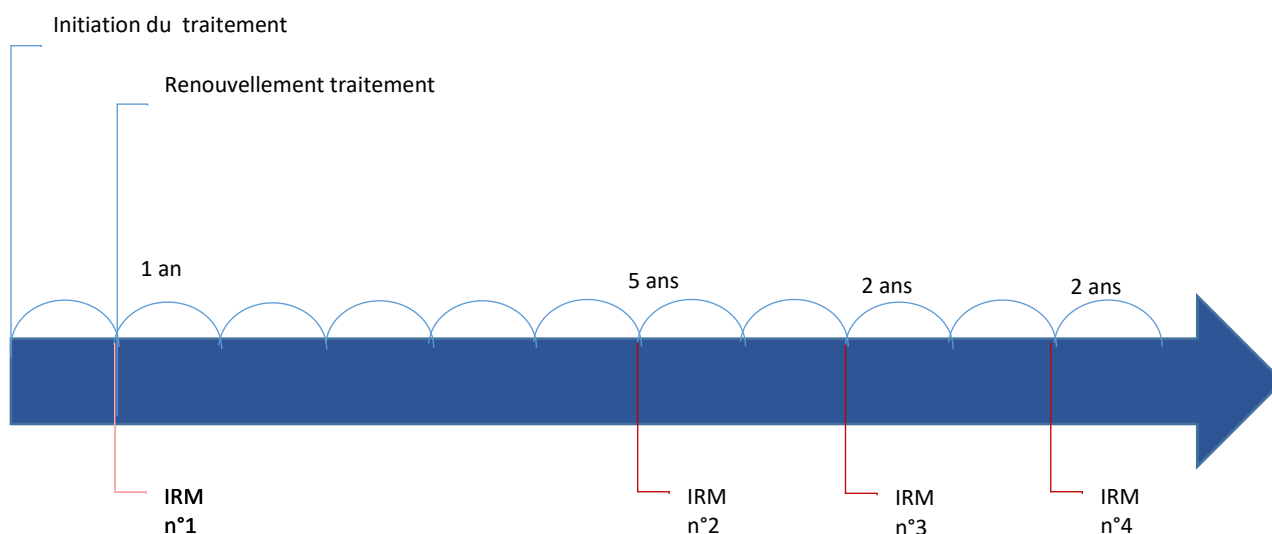


Figure 4: recommandations de suivi par imagerie cérébrale

❖ Indications

Le groupe recommande de ne pas utiliser Colprone en première intention dans certaines indications qui paraissent mineures et dont le rapport bénéfice/risque n'est plus positif au regard du risque grave de méningiome. Il convient dans ces situations d'avoir recours à un progestatif non associé à un sur-risque de méningiome.

Il est rappelé par le groupe que les données d'efficacité de ce traitement dans les indications suivantes (ménopause, irrégularités du cycle, syndrome pré menstruel, mastodynies non sévères) ne sont pas avérées.

Même si l'efficacité de ces traitements n'est pas non plus formellement démontrée dans des indications plus sévères, il a été rappelé que ces traitements avaient leur importance dans la qualité de vie des femmes et le contrôle des symptômes, dans l'endométriose notamment. Dans un certain nombre d'indications, le rapport bénéfice/risque pouvait rester positif en première intention.

Indications dans lesquelles Colprone n'a plus sa place en première intention compte tenu du risque (privilégier un progestatif sans sur-risque de méningiome ou autre alternative):

- Ménopause, cycle artificiel en association avec un oestrogène
- Irrégularités du cycle
- Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles)
- Mastodynies non sévères

Indications dans lesquelles le rapport BR peut-être considéré favorable en première intention :

- Endométriose
- Mastopathie sévère
- Saignements liés aux fibromes

b. Médroxyprogestrone (DEPO-PROVERA)

❖ Exposition

Il y a environ 1500 femmes exposées par mois (soit 4 500 femmes utilisatrices à un moment donné compte tenu de la durée d'efficacité contraceptive de 3 mois par injection). S'il reste peu utilisé en France, il est très utilisé dans de nombreux pays dont l'Amérique du nord.

❖ Indication

Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

Le groupe estime que ce produit, bien que peu prescrit et non dénué de risque, (à court terme risque cardiovasculaires avec HTA, thrombose, à plus long terme : ostéoporose) continue de rendre des services importants chez des personnes non compliantes à la prise régulière de contraceptifs, comme en milieu psychiatrique par exemple. Ce traitement peut notamment être utilisé temporairement en attendant la pose d'implant contraceptif ou en cas d'intolérance à l'implant sous cutané ou au DIU.

❖ IRM cérébrale

Préconisation identique à celle de Colprone : réalisation d'un IRM à partir d'un an d'utilisation si le traitement doit être poursuivi puis régulièrement dans la mesure où le risque augmente avec la durée de traitement.

c. Promegestone (SURGESTONE 0.5 mg)

❖ Exposition

Environ 16 000 femmes exposées mensuellement en 2020 (diminution progressive des ventes depuis 2006 ou 70000 femmes étaient traitées/an). **Ce médicament n'est plus commercialisé depuis 2020 (AMM abrogée depuis 2021).**

❖ Indication

Troubles gynécologiques dus à une insuffisance lutéale : irrégularité menstruelle due à des troubles de l'ovulation, dysménorrhée, syndrome prémenstruel, mastodynie, hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes, troubles de la préménopause, ménopause (en complément d'un traitement estrogénique).

❖ IRM cérébrale

Le point de la réalisation d'une imagerie cérébrale sera de nouveau abordé par le groupe à la rentrée prochaine. Dans cette attente, les précautions générales d'utilisations mentionnées ci-dessous issues du dernier groupe de janvier 2023 s'appliquent :

- **En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, l'introduction d'un traitement progestatif est contre-indiquée**, sauf exception, à évaluer en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP constituée de gynécologue et/ou endocrinologue et neurochirurgien) sur la base du rapport bénéfice/risque individuel pour la patiente et de la présence ou non d'alternatives thérapeutiques,
- La prescription d'un nouveau progestatif en relais d'un traitement antérieur par ACP, ACM ou ANMG n'exclut pas le risque de méningiome, sans que l'on puisse actuellement le déterminer. **Il est nécessaire, avant toute nouvelle prescription ou switch entre progestatifs, de vérifier l'ensemble des progestatifs déjà utilisés et leur durée d'utilisation,**
- Le traitement doit être prescrit à la dose minimale efficace avec une durée d'utilisation la plus courte possible,
- L'intérêt à poursuivre le traitement doit être réévalué régulièrement (annuellement), notamment aux alentours de la ménopause, le risque de méningiome augmentant fortement avec l'âge ;
- Une IRM cérébrale sera réalisée en cas de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome (maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie).

d. Dienogest (génériques de VISANNE 2 mg)

Le dienogest 2 mg est autorisé en France depuis 2010 sous le nom de VISANNE dans l'endométriose. VISANNE n'a jamais été remboursée en France et n'est plus commercialisée depuis juin 2022. En 2020, des génériques ont été autorisés et ont obtenu un remboursement (SAWIS, DIMETRUM, ENDOVELA). On observe depuis une augmentation croissante des ventes.

Des associations estroprogestatives à base de dienogest (2 mg) sont autorisées dans la contraceptionⁱ mais ces spécialités ne sont pas remboursées.

ⁱ Dienogest et estradiol (QLAIRA) ou éthinyloestradiol (MISOLFA, OEDIEN)

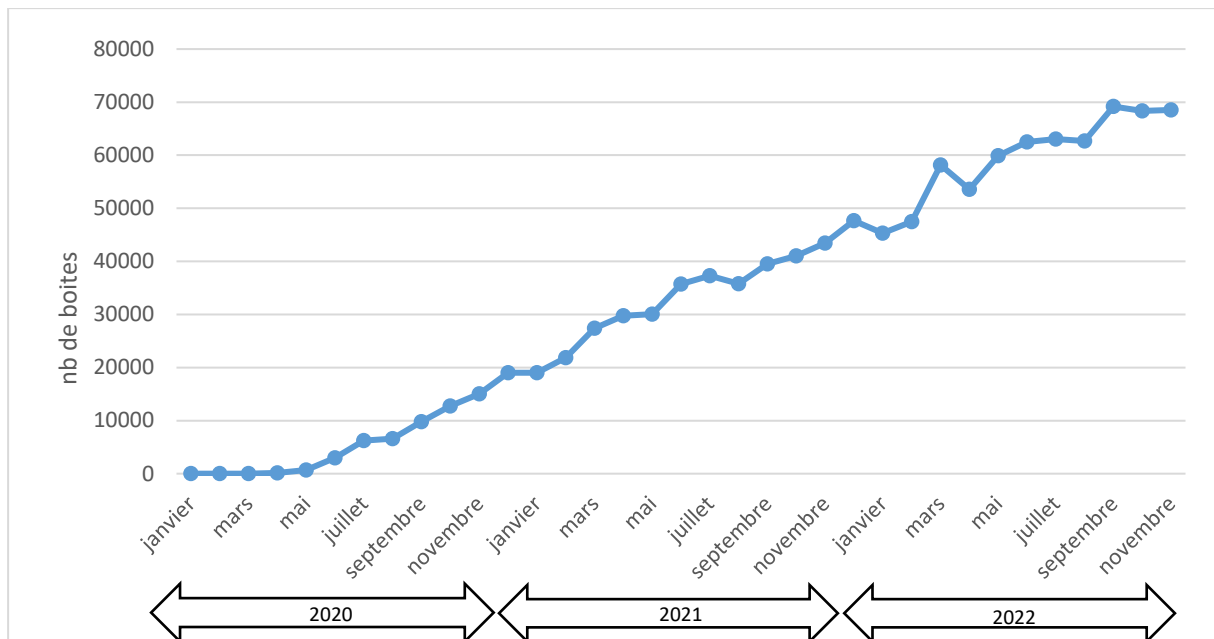


Figure 5 : Nombre de boîtes de dienogest 2 mg (SAWIS, DIMETRUM et ENDOVELA) remboursées par mois en France (source medicam)

En 2021, environ 50 000 femmes ont été exposées, mais ce chiffre continue d'augmenter mois par mois.

Dans la BNPV, un seul cas de méningiome a été identifié pour la substance « dienogest » seule (peu de recul depuis 2020).

- ❖ Le groupe insiste sur la nécessité de réaliser des **études avec le dienogest** (Epiphare ou autre structure internationale) car le niveau de risque n'a pas pu être étudié et la consommation augmente de manière très importante en France.

Enfin, les précautions générales d'utilisation des progestatifs et de switch d'un progestatif vers un autre restent valables en plus des mesures spécifiques proposées pour les 3 progestatifs :

- **En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, l'introduction d'un traitement progestatif est contre-indiquée**, sauf exception, à évaluer en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP constituée de gynécologue et/ou endocrinologue et neurochirurgien) sur la base du rapport bénéfice/risque individuel pour la patiente et de la présence ou non d'alternatives thérapeutiques,
- La prescription d'un nouveau progestatif en relais d'un traitement antérieur par ACP, ACM ou ANMG n'exclut pas le risque de méningiome, sans que l'on puisse actuellement le déterminer. **Il est nécessaire, avant toute nouvelle prescription ou switch entre progestatifs, de vérifier l'ensemble des progestatifs déjà utilisés et leur durée d'utilisation,**
- Le traitement doit être prescrit à la dose minimale efficace avec une durée d'utilisation la plus courte possible,
- L'intérêt à poursuivre le traitement doit être réévalué régulièrement (annuellement), notamment aux alentours de la ménopause, le risque de méningiome augmentant fortement avec l'âge ;
- Une IRM cérébrale sera réalisée en cas de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome (maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie).

e. Autres mesures

Le groupe a exprimé la nécessité de l'envoi de **courriers CNAM/ANSM** pour les 3 progestatifs en rappelant le Code de la santé publique (loi droit des malades de 2002)

" Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver. Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables ».

Les données de retour d'expérience pour Androcur et génériques présentées en décembre ont montré l'efficacité de cette mesure.

Note : L'identification des personnes concernées nécessite de solliciter les bases de remboursement de l'assurance maladie. En l'état, seules les femmes ayant eu un remboursement dans les 24 derniers mois précédant la consultation des bases peuvent être identifiées (en accord avec la réglementation de la CNIL).

Le besoin **d'une attestation annuelle d'information partagée** est également souligné pour Colprone et Depo-provera afin de renforcer la transmission de l'information qui ne semble pas toujours être réalisée en pratique.

5. Conclusions du CST

Conclusion

Pour les trois nouveaux progestatifs pour lesquels un sur-risque de méningiome a été démontré, le groupe a souhaité à l'unanimité des **mesures cohérentes et harmonisées sur celles prises pour Lutényl & Lutéran et leurs génériques dans la mesure où les niveaux de risque sont comparables.**

Ainsi, les mesures spécifiques suivantes sont préconisées :

1. Colprone

Le groupe a souhaité privilégier en première intention l'utilisation de progestatifs non associés à un sur-risque de méningiome ou un recours à d'autres alternatives thérapeutiques pour certaines indications :

- Ménopause, cycle artificiel en association avec un oestrogène
- Irrégularités du cycle
- Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles)
- Mastodynies non sévères

L'absence de niveau de preuve d'efficacité dans ces indications mineures a été rappelée, ne permettant plus de justifier d'un risque aussi grave au plan du BR.

Tandis que pour les indications suivantes (saignements liés au fibrome, endométriose, mastodynie sévère), la prescription de Colprone en première intention pouvait rester justifiée.

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 ;
- au bout 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)

2. Dépo provera

Le groupe estime que ce produit continue de rendre des services importants chez des personnes non compliantes à la prise régulière de contraceptifs. Ce traitement peut notamment être utilisé temporairement en attendant la pose d'implant contraceptif ou en cas d'intolérance à l'implant sous cutané ou au DIU.

Pas de proposition de restriction de l'indication actuelle qui reste pertinente mais préconisation d'IRM cérébrale comme pour Colprone :

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 ;
- au bout **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)

3. **Surgestone** (en arrêt de commercialisation depuis 2020)

Ce point sera de nouveau abordé par le groupe à la rentrée prochaine. Dans cette attente, les précautions générales d'utilisations mentionnées ci-dessous s'appliquent.

4. Importance du recueil des antécédents et des traitements antérieurs pour évaluer la durée de traitement et la dose cumulée.

5. Le groupe a souhaité l'élaboration des mêmes **courriers CNAM/ANSM** que pour les 3 précédents progestatifs car les membres estiment que l'information ne passe pas toujours et que le nombre de femmes ou utilisatrices ne sont pas informées correctement. L'identification des personnes concernées nécessite de solliciter les bases de remboursement de l'assurance maladie. En l'état, seules les femmes ayant eu un remboursement dans les 24 derniers mois précédant la consultation des bases peuvent être identifiées (en accord avec la réglementation de la CNIL).

6. Le groupe est en faveur **d'une attestation annuelle d'information partagée** pour que les femmes soient informées comme cela a été fait pour L&L et génériques.

7. Poursuite **du suivi de pharmacovigilance rapproché** des cas rapportés de méningiomes. De plus, la réalisation d'**études épidémiologiques avec le dienogest** (Epiphare ou autre structure internationale) est indispensable car le niveau de risque n'a pas pu être étudié et la consommation augmente de manière très importante en France.

De plus, les précautions générales d'utilisation des progestatifs et de switch d'un progestatif vers un autre restent valables :

- **En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, l'introduction d'un traitement progestatif est contre-indiquée**, sauf exception, à évaluer en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP constituée de gynécologue et/ou endocrinologue et neurochirurgien) sur la base du rapport bénéfice/risque individuel pour la patiente et de la présence ou non d'alternatives thérapeutiques,
- La prescription d'un nouveau progestatif en relais d'un traitement antérieur par ACP, ACM ou ANMG n'exclut pas le risque de méningiome, sans que l'on puisse actuellement le déterminer. **Il est nécessaire, avant toute nouvelle prescription ou switch entre progestatifs, de vérifier l'ensemble des progestatifs déjà utilisés et leur durée d'utilisation,**
- Le traitement doit être prescrit à la dose minimale efficace avec une durée d'utilisation la plus courte possible,
- L'intérêt à poursuivre le traitement doit être réévalué régulièrement (annuellement), notamment aux alentours de la ménopause, le risque de méningiome augmentant fortement avec l'âge ;
- Une IRM cérébrale sera réalisée en cas de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome (maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie).

Prochain CST à programmer à la rentrée 2023. Les objectifs de cette deuxième séance permettront notamment :

- D'auditionner les sociétés savantes de gynécologie et la SFE,
- de discuter de la conduite à tenir pour Surgestone,
- d'échanger sur des modalités d'envoi des courriers CNAM,
- de clarifier tout autre aspect qui serait nécessaire dans les recommandations établies.

Références documentaires

1. Ostrom, Q. T. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncol.* **19**, v1–v88 (2017).
2. Haddad. Meningioma: Background, Pathophysiology, Epidemiology. (2019).
3. Wiemels, J., Wrensch, M. & Claus, E. B. Epidemiology and etiology of meningioma. *J. Neurooncol.* **99**, 307–314 (2010).
4. Korhonen, K. *et al.* Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *J. Neurooncol.* **80**, 1–7 (2006).
5. Weill, A. *et al.* Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ* **372**, n37 (2021).
6. Nguyen, P., Hoisnard, L., Neumann, A., Zureik, M. & Weill, A. *utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : Une étude menée à partir des données du SNDS.* 80 https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare_rapport_acetate_nomegestrol_et_meningiome_20210420-pdf/ (2021).
7. Nguyen, P., Hoisnard, L., Neumann, A., Zureik, M. & Weill, A. *utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : Une étude menée à partir des données du SNDS.* 78 https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/https-www-epi-phare-fr-app-uploads-2021-04-epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_et_meningiome_20210420-pdf/ (2021).
8. Roland, N., Neumann, A., Hoisnard, L., Zureik, M. & Weill, A. Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien. *EPI-PHARE* <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/progestatifs-meningiomes-intracraniens/> (2023).