

Numero unique de document :
01/10/2018
Direction des produits en cardiologie
Pôle : Pôle Endocrinologie, gynécologie,
Urologie, pneumologie, ORL, allergologie
Personne en charge : Dr Isabelle Yoldjian

CSST méningiome et acétate de cyprotérone

Séance du 01/10/2018 de 16h30 à 20h salle A012

| Nom des participants | Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur) | Présent | Absent /excusé | Copie |
|------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Sébastien Froelich | Président | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 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"/> | |
| Henri Dufour | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Anne-Laure Bernat | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Marie Penicaud | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Jean Michel Race | ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Céline Druet | ANSM | <input type="checkbox"/> | <input checked="" 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"/> | |
| Evola Alessandro | ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

| Points | Sujets abordés | Initiales évaluateur | Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion | Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non | Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non |
|--------|--|-------------------------|--|--|---|
| 1. | Introduction Rappel et du contexte de la réunion et les objectifs | IYO | Pour information | Non | Non |

| | | | | | |
|----|---|------|-------------|-----|-----|
| 2. | Recommandations générales pour les patients traités par acetate de cyproterone | CSST | Discussion | Non | Non |
| 3. | Recommandations de suivi par imagerie des patients traités par acétate de cyproterone | CSST | Discussion | Non | Non |
| 4. | Autres mesures proposées | CSST | Discussion | Non | Non |
| 5. | Conclusions | IYO | Information | Non | Non |

1. Introduction

Ce CSST fait suite à celui du 13.06.18 où ont été restitués les premiers résultats de l'étude épidémiologique menée par l'Assurance maladie et le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière. Cette étude a mis en évidence une augmentation du risque de survenue de méningiome chez les femmes traitées par acétate de cyprotérone (ACP) pendant de longues périodes à fortes doses (risque multiplié par 7 pour l'ensemble des patientes au-delà de 6 mois d'utilisation d'une dose moyenne supérieure ou égale à 25 mg/j et risque multiplié par 20 au-delà d'une exposition cumulée de 60 g d'ACP (soit par exemple 5 ans de traitement à 50 mg/j 20 jours par mois ou 25 mg/j 20j par mois pendant 10 ans).

Aussi, l'ANSM a souhaité réunir pour la seconde fois le CSST composé d'endocrinologues, endocrinologue-pédiatres, gynécologues, neurochirurgiens et dermatologues dans l'objectif d'élaborer des recommandations destinées aux professionnels de santé relatives à l'utilisation d'Androcur et ses génériques afin d'encadrer le risque de méningiome lié à la prise de ces médicaments.

Le Pr Sébastien Froelich est nommé président du CSST et répondra aux demandes de la Presse le cas échéant pour les questions relatives à la problématique du CSST.

Un numéro vert a été mis en place afin de répondre aux questions des patients et des professionnels de santé.

En l'absence de consensus sur des recommandations de surveillance et d'utilisation, l'ANSM pourra être amenée à choisir une position finale.

2- Recommandations générales pour les patients traités par acétate de cyprotérone

- Faut-il interdire l'utilisation de l'ACP ?

Le comité est unanime sur l'importance de ce traitement en raison de l'absence d'alternative médicamenteuse autorisée pour la prise en charge des patients présentant un hirsutisme sévère avec un retentissement sur leur vie psycho-affective et sociale. Il s'agit d'un traitement efficace devant faire l'objet d'une prescription adéquate. Ce traitement est par ailleurs utilisé chez les femmes transgenres n'ayant pas eu d'orchidectomie.

- Indications :

Le groupe rappelle que l'indication actuelle correspond essentiellement au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) avec hirsutisme sévère et que le traitement de première intention du SOPK est la contraception estro-progestative.

Bien que l'étude CNAM ne soit pas conçue pour mettre en évidence une utilisation hors AMM, celle-ci a mis en évidence des utilisations qui ne relèvent pas de l'AMM actuelle. Ceci est d'ailleurs confirmé par les chiffres de ventes européens qui montrent une prescription plus importante en France en comparaison aux autres pays européens de population comparable.

En particulier, les utilisations suivantes ont été considérées comme injustifiées:

- acné,
- séborrhée,
- hirsutisme idiopathique modéré,
- contraception.

L'ACP est parfois utilisé dans l'endométriose. Bien que les recommandations des sociétés savantes ne préconisent pas l'utilisation spécifique de cette molécule en l'absence d'essais cliniques réalisés, cette spécialité pourrait constituer une alternative dans certaines formes d'endométriose sévères (avis d'experts).

Il n'est pas recommandé de prescrire Androcur chez les femmes ménopausées. En effet, l'incidence des méningiomes augmente avec l'âge chez la femme, ces patientes deviennent alors particulièrement à risque et ne doivent pas être traitées par Androcur ou ses génériques.

Le traitement n'est également pas recommandé chez l'enfant où sa balance bénéfice-risque n'est pas établie.

- Posologie et durée de traitement

Le risque de développer un méningiome est dose dépendant. Plus la durée de traitement est longue, plus la dose cumulée est importante et plus le risque augmente. Dans l'étude CNAM, le risque de méningiome opéré est d'environ 4/1000 patients-année pour des utilisations prolongées au-delà de 5 ans d'utilisation à 50 mg/j.

En conséquence, la dose la plus faible possible devra être utilisée pour contrôler les symptômes. Il n'est pas légitime, compte tenu du risque, de traiter les patients pendant des années sans réévaluer régulièrement l'intérêt du maintien de la prescription.

3- Recommandations de suivi par imagerie cérébrale des patients traités par acétate de cyprotérone

Ces recommandations s'appliquent aux femmes, aux hommes et aux femmes transgenres n'ayant pas eu d'orchidectomie traités par ACP. La conduite à tenir est identique car elle dépend de la dose et de la durée d'utilisation de l'ACP.

Les objectifs de ce suivi par imagerie cérébrale sont :

- 1) Identifier les patients qui auraient un méningiome préexistant avant l'instauration d'un traitement par ACP
- 2) Identifier les patients qui vont développer un méningiome au cours du traitement par ACP.

- Initiation du traitement :

Une IRM doit être réalisée pour tous les patients en début de traitement (dans les 6 premiers mois). Un antécédent de méningiome ou l'existence d'un méningiome actuel étant une contre-indication déjà établie dans le RCP d'Androcur et de ses génériques, la réalisation d'une IRM permet d'exclure un méningiome asymptomatique préexistant au traitement. L'instauration d'un traitement par ACP sur un méningiome préexistant est susceptible de modifier le profil évolutif du méningiome et en particulier d'accélérer sa croissance. Par ailleurs, alors que les méningiomes qui apparaissent *de novo* sous ACP régressent ou se stabilisent dans la plupart des cas à l'arrêt du traitement, les méningiomes préexistants au traitement pourraient ne pas régresser à l'arrêt de l'ACP. L'enquête de pharmacovigilance en cours sur ACP et méningiomes devrait permettre d'apporter des éléments d'information sur ce point.

- Suivi du traitement :

- ✓ Chez les patients déjà traités qui ont eu une IRM au départ, compte tenu du délai d'apparition du méningiome, il est recommandé de réaliser une nouvelle IRM 5 ans plus tard, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale et si le traitement est maintenu.
- ✓ Chez les patients déjà traités depuis plusieurs mois ou années et qui n'ont jamais réalisé d'IRM, il est recommandé de pratiquer une IRM cérébrale dès que possible, puis au plus tard à 5 ans du traitement puis tous les 2 ans si le traitement est poursuivi.
- ✓ Chez les patients qui ont arrêté leur traitement, il n'est pas nécessaire de réaliser une imagerie cérébrale systématique en l'absence de signe clinique. Le risque de méningiome après arrêt de l'exposition à l'ACP d'au moins une année diminue nettement : il est d'environ deux fois supérieur au risque de base sans exposition.

- En cas de découverte de méningiome :

- ✓ Le traitement doit être arrêté. Un avis neurochirurgical est recommandé ainsi qu'une discussion pluridisciplinaire concernant la stratégie thérapeutique hormonale à adopter si nécessaire. En effet, les méningiomes qui apparaissent sous ACP régressant ou se stabilisant après arrêt du traitement dans la plupart des cas, une approche conservatrice (non chirurgicale) est souvent possible. Celle-ci devra être discutée au cas par cas avec le neurochirurgien.

Notes :

- *Afin de mettre en évidence les méningiomes de petite taille, l'IRM cérébrale doit être réalisée en séquence 3D, coupe axiale, après injection de gadolinium.*
- *Ces recommandations générales et de surveillance par imagerie pourront être redéfinies en fonction de la progression des connaissances sur le sujet (résultats de nouvelles études clinique, données de la littérature, enquête de pharmacovigilance etc ...)*

4. Discussion/prochaines étapes

- Communication auprès des patients et des professionnels de santé sur les recommandations générales d'utilisation de l'ACP et celles concernant la réalisation d'une imagerie cérébrale.
- Discussion sur un courrier CNAM/ANSM qui pourrait être envoyé aux patients et aux professionnels de santé afin de contacter les patients traités par ACP
- Discussion sur l'intérêt d'un registre national des méningiomes et du suivi IRM.
- Discussion sur l'extension de l'étude CNAM aux progestatifs anti-gonadotropes : lutényl (acétate de nomegestrol) et lutéran (acétate de chlormadinone) dans un premier temps. Des cas de méningiomes ont également été rapportés avec ces progestatifs.
- Discussion sur l'enquête de pharmacovigilance à venir sur ACP et méningiomes, afin de mieux caractériser le risque (CRPV Fernand Widal et Strasbourg).

5. Conclusion

A l'unanimité, le groupe se prononce sur les recommandations générales d'utilisation et de surveillance radiologique suivantes pour l'utilisation de l'ACP :

▪ **Recommandations générales :**

- Les indications hors-AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire ;
- L'utilisation de l'ACP chez l'enfant et la femme ménopausée n'est pas recommandée ;
- La prescription (indication et posologie) doit être réévaluée annuellement en tenant compte du rapport bénéfique / risque individuel et de l'évolution des symptômes ;
- La posologie minimale efficace permettant de contrôler les symptômes doit être utilisée ;
- Les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire (effet dose cumulée avec risque multiplié par 7 pour l'ensemble des patients traités pour une durée de plus de 6 mois et risque multiplié par 20 au-delà de 5 ans de traitement à la posologie de 50 mg/j sur un cycle).

▪ **Surveillance radiologique dans le cadre du traitement :**

- Une imagerie cérébrale par IRM (Imagerie par résonance magnétique) doit être réalisée en début de traitement pour tous les patients ;
- En cas de poursuite de traitement, l'IRM sera renouvelée au plus tard à 5 ans puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale ;
- Il est demandé aux médecins de contacter leurs patients actuellement traités par la spécialité Androcur ou par ses génériques afin de réévaluer la nécessité de poursuivre leur traitement et envisager un contrôle par IRM si la poursuite du traitement est décidée ;
- Chez les patients ayant arrêté le traitement, il n'est pas nécessaire de réaliser une imagerie cérébrale en l'absence de signe clinique ;
- En cas de découverte de méningiome, le traitement doit être arrêté définitivement. Un avis neurochirurgical est recommandé ;
- Les méningiomes sous ACP régressant ou se stabilisant après arrêt du traitement dans la plupart des cas, une approche conservatrice (non chirurgicale) est souvent possible. Celle-ci devra être discutée avec le neurochirurgien.

Prochaines étapes

- Des communications de l'ANSM seront établies à l'issu du CSST.
- Concertation avec les associations de patients.
- Résultats de l'enquête de pharmacovigilance sur ACP et méningiomes (deuxième trimestre 2019).
- Discussion avec la CNAM sur des courriers à envoyer aux professionnels de santé et aux patients.
- Mise en place d'une étude épidémiologique coordonnée par le GIS-EPIPHARE pour mesurer le risque de méningiomes associé à l'utilisation de l'acétate de nomegestrol (lutényl)/ acétate de chlormadinone (lutéran) +/- autres progestatifs (selon une méthode similaire à celle réalisée pour l'étude avec l'ACP).
- Suivi des chiffres de vente de la consommation d'ACP, l'objectif attendu étant une diminution importante des prescriptions dans des indications justifiées.

Référence :

Exposition prolongée à de fortes doses d'ACP et risque de méningiome chez la femme (étude de cohorte à partir des données du SNDS)- Synthèse longue, Mars 2019. Alain Weill et Joël Coste (Département des études en santé publique-caisse nationale de l'assurance maladie).

