



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mers 2020 9 septembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. ANDROCUR 50 mg – Réévaluation SMR et ASMR

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Je rappelle que les membres ne peuvent prendre part ni aux débats ni au vote s'ils ont un intérêt direct ou indirect avec un dossier examiné. Avez-vous de nouveaux liens susceptibles de créer un conflit à l'occasion d'un des dossiers inscrits à l'ordre du jour ?

M. Le D^r BINARD.- Le son n'est pas terrible.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela vient de nous dans la salle. Les personnes qui ne parlent pas doivent couper leur micro.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M'avez-vous entendu ?

M. Le D^r BINARD.- À peu près.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, ANDROCUR, il n'y a pas de déport.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour ce dossier, nous avons des experts, notamment l'ANSM qui est présente. C'est M^{me} Isabelle Yoldjian qui est là et le Professeur Froelich qui va se connecter. Nous allons écouter l'ANSM.

M^{me} YOLDJIAN, pour l'ANSM.- Vous m'entendez ? C'est la première fois que nous utilisons Teams bien qu'ANSM, nous n'avons pas le logiciel sur le poste.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous l'entendons très bien.

M^{me} YOLDJIAN, pour l'ANSM.- Vous me voyez ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, nous n'avons pas cette chance.

M. LE PRÉSIDENT.- Non, mais nous vous entendons très bien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le Professeur Froelich est là.

M. le Pr FROELICH.- Je vous entends.

M. LE PRÉSIDENT.- Pierre Cochat, président de la Commission de la Transparence. Merci d'être venu et d'avoir expertisé le dossier. Nous vous proposons d'écouter d'abord Isabelle Yoldjian pour l'ANSM et vous ensuite.

[REDACTED], pour la HAS.- Je vais introduire le dossier. C'est une réévaluation d'ANDROCUR à la demande de la CT, suite à la réévaluation de la balance bénéfice/risque par l'EMA en mars 2020 conduisant à une restriction de son AMM. Cette réévaluation de la balance bénéfice/risque fait

suite à la publication de nouvelles données, notamment une étude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir de données du Système National des Données de Santé sur plus de 200 000 femmes concernant le risque d'apparition de méningiome sous acétate de cyprotérone. Ce risque était mentionné dans la notice du médicament depuis 2011 suite à un signal européen lancé par l'ANSM dès 2009. L'acétate de cyprotérone fait l'objet d'une surveillance particulière depuis cette date.

Pour rappel, l'indication de l'acétate de cyprotérone depuis 1980 est à la fois dans les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psychoaffective et sociale et le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

Suite à la réévaluation du bénéfice/risque en mars 2020 par l'EMA, l'AMM dans le hirsutisme a été restreinte uniquement quand l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou que d'autres options de traitement n'ont pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants.

Sur un historique rapide sur la caractérisation du lien entre la prise d'acétate de cyprotérone et la survenue de méningiome, en 2009, l'ANSM était à l'initiative d'un signal au niveau européen sur la base d'une publication qui avait mis en évidence une association entre acétate de cyprotérone et la survenue de méningiome. Il y avait eu des modifications de RCP dès 2011 pour mentionner le risque de méningiome dans ce document.

Entre 2018 et 2020, nous avons eu les résultats intermédiaires et finaux de cette enquête du SNDS conduisant à un arbitrage européen du PRAC avec les conclusions sur la restriction de l'AMM, deux lettres aux professionnels de santé envoyées par l'ANSM, un courrier CNAM, MSA, ANSM pour tous les prescripteurs d'ANDROCUR et de ses génériques et pour les patients et une lettre d'information à remettre systématiquement à tous patients accompagnée d'une attestation à usage d'information qui doit être signée par le médecin et le patient pour confirmer la bonne connaissance du produit, le cadre de son utilisation et la conduite à tenir vis-à-vis du méningiome, notamment de réaliser une IRM avant de débuter tout traitement par ANDROCUR, pas de traitement s'il y a un antécédent dans de méningiome et arrêt définitif du traitement en cas de méningiome.

Je rappelle également qu'à ce jour, le Service Médical Rendu d'ANDROCUR dans ces deux indications est important. Je propose donc de laisser à la parole à M^{me} Yoldjian et M. Froelich pour les informations complémentaires sur le dossier.

M^{me} YOLDJIAN, pour l'ANSM. - C'est un dossier à rallonge avec une antériorité assez large puisque nous avons commencé à travailler avec l'équipe de Sébastien Froelich et la CNAM depuis 2016 pour l'établissement de cette étude épidémiologique à partir de laquelle de nombreuses actions ont été prises.

Je ne sais pas que vous souhaitez aborder des points spécifiques. Il n'y a pas d'intérêt à refaire un historique extrêmement important. Suite aux mesures prises par l'ANSM, à savoir les modifications du résumé des caractéristiques du produit et de la notice, l'arbitrage européen,

l'information par le biais des courriers CNAM et la mise en place de l'attestation de soin, nous avons abouti à une diminution de 75 % des ventes d'ANDROCUR en France. Actuellement, nous sommes autour de 11 000 patientes traitées en France par acétate de cyprotérone 50 mg. Avant les communications et la publication des résultats et de l'étude épidémiologique, nous étions autour de 90 000 patients. Ils étaient évidemment des patients traités pour la véritable indication, hirsutisme sévère avec impact sur la vie psychosociale, mais il y avait aussi beaucoup d'indications hors AMM avec les indications qui relevaient de la « cosmétologie », acné peu sévère, alopecia, hyperandrogénique, hirsutisme modéré. Nous estimons qu'avec 10 000 patientes traitées, nous sommes dans la zone voulue avec une utilisation correspondant véritablement à l'indication cible de l'autorisation de mise sur le marché.

Nous avons toujours dit au travers des différents groupes de travail qui ont été présidés par Sébastien Froelich que l'utilisation de ce produit restait à notre sens extrêmement utile et nous n'avons jamais envisagé le retrait de l'AMM de l'ANDROCUR.

Voilà en gros pour le tableau. Si vous avez des questions spécifiques, je peux vous répondre.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci pour cette synthèse et ces chiffres importants.

Y a-t-il des questions parmi les membres de la Commission ?

(Réponse négative)

Nous allons alors écouter M. Froelich.

M. le P^r FROELICH. - Que souhaitez-vous entendre de ma part au sujet de ce produit ?

M. LE PRÉSIDENT. - Essentiellement votre expérience de l'utilisation pratique des bonnes et des moins bonnes indications.

M. le P^r FROELICH. - Je peux difficilement m'exprimer étant neurochirurgien sur les bonnes ou mauvaises indications. Ce n'est pas du tout ma spécialité. Je ne vais pas forcément m'exprimer dessus. Mais dans ma pratique clinique, je vois beaucoup de patientes. Un certain nombre ont des prescriptions qui sortent du cadre de l'AMM. C'est ce qui pose problème.

Le travail réalisé avec l'ANSM me semble raisonnable pour encadrer les prescriptions. Isabelle a rappelé que visiblement, c'est suivi d'effet puisque le nombre de prescriptions a quand même beaucoup diminué. C'est une bonne chose.

En tant que neurochirurgien, c'est un problème assez important. Les méningiomes restent une tumeur très fréquente. C'est quasiment la première tumeur cérébrale. Ce sont des tumeurs bénignes parfois localisées dans des zones complexes. Il est vrai que le fait de savoir qu'arrêter le produit entraîne dans la grande majorité des cas une diminution spontanée ou une stabilisation de la tumeur et donc évite une intervention chirurgicale, pour ces patientes, c'est un enjeu majeur et en termes de santé publique également.

C'est plus mon rayon. Avec l'acétate de cyprotérone et d'autres produits, tels que LUTERAN et LUTENYL, nous nous rendons compte que la proportion de méningiomes chez les femmes liées à ces traitements progestatifs est significative. Si nous pouvons éviter les interventions chirurgicales à risque, tant mieux.

Nous avons maintenant un peu plus de 10 ans de recul sur les premières patientes identifiées. La stabilisation ou la régression se maintient dans le temps. Il y a vraiment des méningiomes avec des caractéristiques spécifiques des progestatifs, notamment de l'acétate de cyprotérone. Les études ont montré qu'il y avait un paysage mutationnel un peu différent chez ces patientes dans ces tumeurs. Nous sommes vraiment en face d'une tumeur particulière, différente des autres méningiomes dans le cadre de la prise de médicament. L'encadrement du traitement me paraît capital. Maintenant, savoir les indications à garder ou pas, c'est l'affaire des endocrinologues, des gynécologues, des prescripteurs, ce que je ne suis pas.

M. LE PRÉSIDENT. - J'ai vu que Michel avait une question. J'en ai une petite. Vous n'avez vu cela que dans les indications chez la femme.

M. le Pr FROELICH. - J'ai vu un patient il y a longtemps qui avait un méningiome relativement agressif avec une prise d'ANDROCUR dans le cadre d'un cancer de la prostate. C'était la prise d'un traitement sur une assez courte durée. Y avait-il un lien de cause à effet ? Impossible à dire. À mon souvenir, le traitement avait été arrêté, mais cela n'avait pas entraîné de diminution ou de stabilisation, donc difficile d'établir un lien.

En ce qui concerne les hommes, cela reste très très anecdotique. Nous savons aussi que les méningiomes chez l'homme expriment moins les récepteurs à la progestérone. Était-ce que, dans le cas de ce patient, il s'agissait d'un méningiome lié à l'acétate de cyprotérone ou l'acétate de cyprotérone a-t-il eu le rôle d'un accélérateur de la croissance ? C'est très difficile à dire.

Les hommes, cela reste très anecdotique, en tout cas dans mon expérience. Je crois que c'est partagé par mes confrères.

M. LE PRÉSIDENT. - OK C'est aussi un peu la littérature. C'était pour avoir votre point de vue.

M. le Pr CLANET. - Je suis neurologue. Est-ce que vous avez pu, avec l'expérience que vous avez, connaître un peu mieux la dynamique d'évolution des méningiomes sous ce traitement, sous ANDROCUR ou les autres, pour éventuellement, puisqu'un diagnostic de méningiome avec l'IRM, c'est facile, pouvoir mettre en place un plan de suivi si jamais l'indication doit être maintenue pour certaines patientes pour que l'on puisse repérer assez rapidement les personnes en train de développer un méningiome et d'éviter de se retrouver dans des situations qui sont parfois assez dramatiques.

M. le Pr FROELICH. - L'ANSM a proposé un plan de surveillance des patientes chez qui une indication d'acétate de cyprotérone était retenue (Isabelle pourra répondre à cette partie de la question) avec une IRM au moment de la prescription et puis tous les cinq ans.

Dans mon expérience, j'ai rarement vu de méningiome après une assez courte durée de prise d'acétate de cyprotérone. Généralement, c'est après cinq ans. Là, c'est très souvent des diagnostics fortuits. Ce sont des gens qui passent des IRM pour d'autres raisons ou pour des symptômes tout à fait spécifiques. Les méningiomes sous acétate de cyprotérone vraiment symptomatiques, on les voit généralement après des durées de traitement plus longues. Je dirai en moyenne une dizaine d'années. Les patients peuvent avoir des troubles visuels, puisque les méningiomes se situent surtout sur la convexité antérieure, l'étage antérieur et l'étage moyen. Ils sont assez fréquemment proches des nerfs optiques et du chiasma. Les symptômes visuels sont fréquents.

Aujourd'hui, nous sommes confrontés à un nombre important de patientes chez qui nous avons découvert des méningiomes suite aux annonces faites et qui ont passé une IRM cérébrale. Nous avons plus d'IRM précoces qu'avant, mais il y a quand même une cinétique particulière. Dans les cinq ou six premières années, on ne voit rien, puis les méningiomes commencent à apparaître et à un moment, il y a une certaine accélération. C'est mon sentiment, mais les données sont récentes. Il y a une accélération à un moment.

M. le P^r CLANET. - Tous les cinq ans, cela vous paraît suffisant ?

M. le P^r FROELICH. - Après la première IRM faite à cinq ans du début de la prescription, il y a un trou de cinq ans. Est-ce que dans cette période-là, il peut apparaître des méningiomes qui deviendraient symptomatiques avant le contrôle cinq ans plus tard ? C'est possible. Maintenant, faire des IRM plus fréquemment que tous les cinq ans, cela devient compliqué et assez lourd, pour identifier éventuellement un nombre de patientes qui développeraient des méningiomes dans cet intervalle et risquant d'être symptomatiques extrêmement faible. Les cinq ans paraissent assez raisonnables.

M. le P^r CLANET. - Merci.

M. LE PRÉSIDENT. - Vous avez l'air de dire qu'il y avait peut-être des topographies particulières.

M. le P^r FROELICH. - Oui, les topographies sont très particulières. Ce sont très souvent des méningiomes multiples. Ce sont des grains de riz sur la dure-mère à différents endroits. Ils sont localisés sur l'étage antérieur sur la base du crâne, ici en avant, convexité antérieure, étage moyen, donc plutôt temporal. Ils sont rarement le long des sinus et un peu plus rarement dans la fosse postérieure. Oui, il y a une localisation très caractéristique.

M. LE PRÉSIDENT. - Nathalie Chabbert est là et représente les associations de patients. Nous lui donnons la parole.

M^{me} GRANDE, pour la HAS. - C'est un membre de la CT. Elle est au téléphone sur le portable de [REDACTED].

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET. - Est-ce que chez les femmes plus âgées, la cinétique est différente des femmes jeunes ?

██████████, pour la HAS.- Vous avez entendu la question ?

M. le Pr FROELICH.- J'ai entendu la fin.

M^{me} le Pr CHABBERT-BUFFET.- Est-ce que tu as une cinétique d'évolution différente en fonction de l'âge ? Est-ce que les données dont nous disposons permettent de statuer là-dessus ? Est-ce qu'une femme jeune a des lésions qui évoluent plus lentement qu'une femme plus âgée et vice-versa ?

M. le Pr FROELICH.- C'est une question intéressante. Pour l'instant, je n'ai pas mis en évidence de différence de cinétique. Le nombre de patientes ici dans notre série à Lariboisière n'est pas suffisant pour mettre en évidence ce genre de données. La différence avec la femme jeune, je dirais, c'est la grossesse qui de temps en temps, a un effet accélérateur. J'ai eu cette impression-là. L'interruption de l'acétate de cyprotérone pour avoir un enfant et une grossesse, cela a un effet accélérateur. En dehors de cela, je n'ai pas noté de différence évidente.

M^{me} le Pr CHABBERT-BUFFET.- D'accord.

M^{me} YOLDJIAN, pour l'ANSM.- Dans l'enquête de pharmacovigilance mise en place, il y avait des cas de flambée post-grossesse ou pendant la grossesse. Il y a une augmentation de la taille des méningiomes en raison de la progestérone liée à la grossesse.

M. le Pr FROELICH.- C'est d'ailleurs une des difficultés dans la gestion de ses patientes : à l'arrêt d'acétate de cyprotérone ou lors d'un désir de grossesse, c'est difficile de leur conseiller de manager la grossesse ou en tout cas le désir d'enfant. Nous savons qu'une grossesse va accélérer la croissance. Il se pose parfois la question d'une intervention chirurgicale pour éliminer ce risque, mais ce sont des situations très difficiles et cela survient souvent à des âges où la grossesse peut commencer à devenir difficile. Se pose également le problème de la stimulation ovarienne, de toutes les techniques de PMA associées qui compliquent la gestion du méningiome.

M^{me} le Pr CHABBERT-BUFFET.- Plus l'âge avance, vers 40-50 ans, nous sommes dans le pic de fréquence des méningiomes.

M. le Pr FROELICH. Tout à fait. Le fait de prendre de l'acétate de cyprotérone fait-il que nous pouvons avoir des méningiomes plus jeunes ? Nous avons pas mal de femmes jeunes qui ont démarré le traitement très tôt. Elles ont parfois commencé avec de la DIANE et ont embrayé sur l'acétate de cyprotérone. À 30 ou 35 ans, elles ont des méningiomes multiples. Nous voyons cela assez fréquemment.

Dans le cadre de la prise d'acétate de cyprotérone, l'âge moyen est peut-être un peu plus bas.

Maintenant, en ce qui me concerne, sans parler du vécu par la patiente, diagnostiquer une méningiomatose sous acétate de cyprotérone, en tant que neurochirurgien, c'est plutôt une bonne nouvelle pour la patiente. Je sais qu'à l'arrêt du traitement, il y a de fortes chances que cela s'arrête ou régresse. C'est très dur pour les patientes concernées de savoir qu'un

médicament a donné le traitement, mais du point de vue neurochirurgical, savoir que l'on ne va pas avoir besoin de se lancer dans des interventions multiples, c'est une bonne nouvelle.

M. le P^r DUFOUR.- Vous avez dit que l'incidence était faible chez les hommes. Vous avez juste un cas d'après ce que je comprends. Dans le cancer de la prostate, on utilise plus CASODEX qu'ANDROCUR. Selon qu'il agisse d'un anti-androgène non stéroïdien et stéroïdien, y a-t-il des différences en cas d'incidence ?

M. le P^r FROELICH.- Je n'ai pas vu de cas avec cet autre traitement évoqué. Je n'ai pas d'expérience avec ce médicament. Il n'a pas l'air incriminé dans le risque de méningiome.

M. LE PRÉSIDENT.- Isabelle, vous aviez l'air de dire que l'offre et la demande semblaient équilibrées. Vous avez quelles données pour dire ou estimer cela ?

M^{me} YOLDJIAN, pour l'ANSM.- Nous nous basons sur des données comparatives sur l'utilisation d'ANDROCUR en Europe. A priori, l'indication hirsutisme sévère correspond à l'indication du SOPK (syndrome des ovaires polykystiques). Nous sommes basés sur le fait qu'il n'y avait pas lieu de penser qu'il y avait des distinctions plus de SOPK en fonction des pays ou d'un gradient nord-sud, en particulier chez nos voisins plus latins (espagnols, grecs). Nous avons comparé les données de vente de l'ANDROCUR dans ces pays. Il se trouve que la France représentait à elle seule environ 60 % des prescriptions européennes. Cela témoigne à notre sens d'une utilisation probablement anormale et fortement hors AMM en France, d'une spécificité franco-française d'une surutilisation progestative. Nous sommes maintenant dans des normes inférieures aux consommations européennes. Nous pensons qu'avec 10 000 patients traités, nous sommes probablement dans la population cible qui doit bénéficier du traitement qui a une efficacité extrêmement importante chez les femmes qui souffrent de cette pathologie invalidante.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- En France, nous ne disposons que d'un dosage très fort alors qu'il y en a d'autres ailleurs. Une fois cassé le comprimé en deux pour diminuer par deux la dose de 50 mg, cela devient compliqué de casser en quatre, ce que font les patients. Si nous pouvions avoir des dosages moins forts pour les patientes chez qui cela est justifié, ce serait sûrement un apport.

M^{me} YOLDJIAN, pour l'ANSM.- Nous avons des dosages à 10 mg dans la communauté européenne. Nous y avons pensé, puisqu'il y a un effet dose. Nous pouvons nous dire qu'en prenant du 10 mg, si le risque de méningiome persiste, il arrivera moins vite, mais les indications du 10 mg concernent l'acné modérée et toutes les indications pour lesquelles on ne souhaite pas traiter les patientes. Les indications dans la communauté européenne de l'acétate de cyprotérone à 10 mg sont une des raisons pour lesquelles on ne souhaite pas le faire venir.

M. le P^r FROELICH.- Je me permets un commentaire à ce sujet. C'est une question importante, le dosage. Avant que l'acétate de cyprotérone soit formellement contre indiqué en cas de méningiome, il m'est arrivé dans certaines circonstances, quand l'arrêt du traitement était très difficile pour des patientes qui avaient un SOPK assez sévère (cela peut être le cas parfois, très anxiogène et dur à vivre), de poursuivre le traitement dans des localisations très favorables. Souvent, ce sont des méningiomes qui font quelques millimètres sur la convexité ou la base

frontale dont le risque évolutif est très faible. Il m'est arrivé d'essayer de poursuivre le traitement à des petites doses. Même à des petites doses, la croissance se poursuit. La stratégie consistant devant des méningiomes diagnostiqués à diminuer la dose d'acétate de cyprotérone à la dose la plus faible pour être néanmoins efficace ne fonctionne pas. Pour obtenir une stabilisation ou une régression, il faut arrêter le traitement.

Maintenant, est-ce que cela reste légitime de le faire quand le méningiome est dans une zone très safe et que le risque évolutif est faible, ce n'est pas déraisonnable ? Cela doit être fait en fonction du contexte de la patiente.

Le fait d'avoir un petit dosage disponible pour les patientes... Par contre, il est possible que des petits dosages entraînent moins de méningiomatose. Avec la DIANE où les dosages sont très faibles, je n'ai pas vu de patientes venir avec des méningiomatoses. Il y a quand même un effet dose. En dessous d'une certaine dose, on ne génère pas la maladie, mais une fois qu'elle est là, le fait de baisser la dose n'empêche pas la progression du méningiome. Il y a quelque chose qui arrive dans la genèse des méningiomes. Mais une fois qu'ils sont là, le fait de diminuer la dose ne change pas grand-chose.

M. LE PRÉSIDENT. - On a des modèles animaux pour cela ?

M. le Pr FROELICH. - Non. Je crois qu'il y en a un en cours d'évaluation dans l'équipe de Michel Kalamarides à la Pitié Salpêtrière. J'ai essayé il y a un certain nombre d'années à Lariboisière de créer un modèle tout simple en faisant consommer de l'acétate de cyprotérone à des souris. Cela marche moyen. En tout cas, cela ne nous a pas permis de développer un modèle efficace. C'est peut-être en cours à La Pitié.

Nous avons un second rapporteur, Dominique Luton.

M. le Pr LUTON. - Oui, pas mal de choses ont été dites. Je vais la faire courte. Les points importants, c'est que depuis les signaux, il y a eu une modification claire des prescriptions. Cela a déjà été dit. Nous avons déjà commencé à faire le ménage dans les indications hors AMM. Maintenant, c'est à peu près 10 000 prescriptions par an. D'après les études, l'induite de méningiome par acétate de cyprotérone est de 1 sur 10 000. Cela permet de revenir sur des choses plus raisonnables.

Autre point important qui rejoint ce qui a été dit par l'ANSM, c'est ce qu'a dit le PRAC récemment : rechercher même en absence de méningiome la plus petite dose efficace minimale et de mettre en place ce mode de surveillance. Moyennant ces précautions et le partage de la connaissance des effets secondaires de façon formelle avec la patiente avec un document signé, il paraît raisonnable de maintenir cette indication dans ce petit nombre de cas.

M. le Dr KOUZAN. - Quelle est la posologie initiale ? Est-ce qu'on commence par une dose faible ou compte tenu du fait qu'il n'y a que 50 mg disponible en France, on commence par 50 mg ?

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- En général, comme on s'adresse à des femmes avec un hirsutisme sévère, on commence par 50 mg pendant une durée brève. Il n'y a pas de chute brutale des poils, mais dans les formes sévères, cela permet d'avoir des poils suffisamment fins pour être décolorés. C'est pour les femmes vraiment dans l'indication, c'est-à-dire très sévère. Nous maintenons un traitement à 50 mg pendant trois à six mois et nous essayons de désescalader dès que possible pour passer à 25. Ensuite, cela devient compliqué de baisser plus les doses. Après on prend le relais avec un œstroprogestatif. Nous n'avons pas dans la littérature énormément de données comparatives et nous n'avons pas démontré la supériorité du mélange éthinylestradiol/acétate de cyprotérone par rapport à éthinylestradiol et un autre progestatif.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a eu aussi l'utilisation de la spironolactone. Vous pouvez en parler pour voir comment la positionner par rapport à l'ANDROCUR ?

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- La spironolactone, nous l'utilisons de plus en plus et elle est positionnée par la société française d'endocrinologie en mai 2020 juste après l'acétate de cyprotérone. Comme l'acétate de cyprotérone, elle pose le problème de ne pas pouvoir être utilisée pendant la grossesse. Il faut donc associer une autre contraception. En général, c'est associé avec un autre œstroprogestatif avec une efficacité évaluée dans la littérature de façon peu expansive, montrant une efficacité comparable. C'est l'étude de 2016 qui reprenait ces données.

Actuellement, la problématique est que le mélange acétate de cyprotérone et contraception œstroprogestative qui a été utilisé longtemps n'est plus utilisé longtemps à cause des risques thromboemboliques. Le comparatif que nous avions était acétate de cyprotérone + œstroprogestatif versus spironolactone + œstroprogestatif. À ma connaissance, nous n'avons pas de données comparant spironolactone seule et acétate de cyprotérone seul. C'est entré dans la pratique courante. En revanche, il n'y a pas beaucoup d'efficacité sur l'efficacité de la spironolactone qui est utilisée très largement aux États-Unis où il n'y a pas d'acétate de cyprotérone.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela ne vaudrait pas la peine de faire une comparaison entre les deux ?

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- C'est certain. Le maintien de l'indication post-ménopause est plus que périlleux. Il serait intéressant d'avoir une AMM de la spironolactone en hirsutisme dans les formes sévères. Il y a des effets secondaires potentiels, notamment des élévations de la kaliémie, qui nécessitent une surveillance.

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne sais pas si Isabelle est revenue, mais nous verrons ce que nous pouvons faire en termes de RTU.

M. le P^r GUILLOT.- Sur la spironolactone, c'est utilisé beaucoup en alternative, maintenant que l'ANDROCUR est très peu utilisé hors AMM. Simplement dans les indications hors AMM, qui sont surtout des indications dermatologiques, pour la spironolactone, nous n'avons aucun niveau de preuve fort de l'efficacité. Nous avons des séries de cas positives. Nous n'avons pas de données

sur l'indication hors AMM. Nous sommes assez en amont pour pouvoir penser que c'est une alternative validée et validable.

M. LE PRÉSIDENT.- OK. Avez-vous d'autres commentaires ? L'association de patients doit être représentée.

M. Le P^r THIERRY.- C'est un dossier suivi avec attention par France Assos Santé depuis 2019. En France, c'est 60 % du marché de l'ANDROCUR à haute dose. De mémoire, c'est 80 % des méningiomes induits représentés au niveau européen à partir des travaux de 2009. Nous avons donc effectivement deux contributions d'associations de patients qui ont travaillé ensemble. Une association réunit les patientes souffrant d'endométriose, ENDOMind, agréée par le ministère de la Santé, et une autre beaucoup plus récente créée en 2019, AMAVEA, association de victimes de méningiome dû au médicament.

Il est rappelé dans les contributions qu'il y a eu une énorme diminution de la prescription d'ANDROCUR à haute dose dans les indications dont je vais parler, néanmoins la population exposée entre 2007 et 2014 est estimée à 140 000 personnes.

Je vais faire la synthèse des deux contributions. Il faut retenir pour démarrer qu'ils représentent des patients chez qui nous avons trouvé des méningiomes. L'indication de l'AMM, puisque nous avons beaucoup discuté d'hirsutisme sévère, n'a représenté que 8 % des indications. 80 % des indications sur la population exposée a priori ont été hors AMM. On retrouve la pilosité, l'endométriose, les SOPK, l'acné, la contraception (12 %), la perte de cheveux (9 %), la ménopause (2 %).

Je ne reviens pas sur le fardeau de la maladie et les conséquences liées à l'iatrogénie. Il y a une grosse recherche de médecine alternative chez l'ensemble de ces patients à noter, avec une perte de confiance importante, l'importance du suivi psychologique et des revendications.

Concernant les revendications, en fin de compte, même si elles rappellent que c'est un médicament présenté comme facile à prendre et sans doute efficace, c'est d'insister à la fois sur le problème de la prescription hors AMM et sur l'absence d'information préalable, même si cela a pu être corrigé et maintenant on demande l'IRM avant prescription.

Pour revenir à la situation actuelle, je vais essayer de reprendre le verbatim : il y a eu un courrier en 2011 qui n'a pas obligatoirement été suivi d'effet à la fois en termes d'information préalable des patients et sur la diminution de la prescription hors AMM et du suivi de ces femmes sur l'ANDROCUR à haute dose. Les patientes le répercutent.

Dans la situation actuelle, pour les 5 % qui continuent à se voir prescrire de l'ANDROCUR, donc qui gardent des indications, les associations disent que malgré leur demande, le hors AMM ne figure toujours pas sur les prescriptions. Il y a un déficit d'information. Quelquefois, les médecins le justifient en soulignant que si « hors AMM » est marqué sur les prescriptions, le médicament ne sera pas remboursé. Les médecins diraient aussi que le risque de méningiome a été surévalué

par l'ANSM et que le document d'information est présenté simplement parce que l'ANSM veut se couvrir et que cette situation est inacceptable.

Elles pensent aussi que dans les forums modérés par les gynécologues, le risque de méningiome continue à être sous-estimé. Elles citent l'ANDROCUR, mais aussi le LUTERAN et le LUTENYL alors que tout progestatif, si un méningiome est là, peut potentiellement être un problème et le faire croître. Elles demandent une réévaluation précise de la balance bénéfice/risque à partir du travail de l'ANSM, qui a été nécessaire mais insuffisant, et que l'ensemble des documents à destination des médecins concernés soient mis en œuvre par l'ensemble des parties.

M. LE PRÉSIDENT. - Une autre question pour Isabelle qui s'est absentée quand nous avons eu une discussion sur la place du spironolactone comme alternative. Vous n'avez pas eu les informations de Nathalie, mais c'est une alternative utilisée en pratique assez largement. Serait-il possible d'envisager une RTU dans ce cadre ?

M^{me} YOLDJIAN, pour l'ANSM. - Effectivement, cette alternative est possible. Nous étions satisfaits de voir à quel point les endocrinologues avaient bien travaillé pour proposer cette alternative à l'hirsutisme sévère. De notre côté, nous avons vu avec le laboratoire qui commercialise la spironolactone que ce produit dispose déjà d'une AMM pour l'hirsutisme en Amérique du Sud (Chili, Pérou...). À ce stade, nous aurons deux options : soit le laboratoire est OK pour déposer d'emblée une extension d'indication auprès de l'ANSM pour bénéficier de cette indication de l'AMM hirsutisme. Il faudra alors nous fournir des données d'efficacité et de sécurité. S'il n'est pas prêt à le faire pour des raisons qui peuvent être variées, alors nous essaierons de mettre en place une RTU, sachant que les chiffres de vente nous montrent qu'il y a déjà un report de l'ANDROCUR sur la spironolactone, notamment le plus faible dosage. Ce sont des augmentations modérées. Nous devons avoir une augmentation des ventes de 20 %. C'est un sujet que nous suivions de manière attentive. Nous attendions vraiment la sortie des recommandations des endocrinologues pour être sûrs qu'ils considéraient que le rapport bénéfice/risque de la molécule était satisfaisant avant de nous lancer, nous ANSM, dans une éventuelle RTU, processus très lourd qui met beaucoup de temps à aboutir. Nous ne nous jetons pas forcément dessus tout de suite, mais nous essayons de trouver des méthodes plus rapides pour la mise à disposition du produit sur le marché français. La méthode la plus rapide reste quand même le dépôt d'une demande d'AMM par le laboratoire. Mais oui, bien sûr, nous essayons de nous occuper de cet aspect spironolactone.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci.

M^{me} SIMONIN. - Je suis quand même interloquée par la contribution des associations sur le manque d'information qui est donnée aux personnes qui sont déjà sur une prescription hors AMM et également sur les personnes qui ont eu une prescription et qui doivent bénéficier d'un suivi pour prévenir l'extension des méningiomes. Il devrait y avoir une alerte de l'ANSM pour que les médecins puissent faire un suivi de ces patientes et prévenir de la gravité des effets secondaires graves liés à cette prescription.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut assortir les conclusions des recommandations avec le fait d'avoir prouvé l'échec des autres thérapeutiques cosmétologiques comme les épilations lasers, etc. Je ne sais pas la place que cela peut avoir, mais cela peut aussi entrer dans la hiérarchie des indications.

M^{me} le Pr CHABBERT-BUFFET.- Concernant les versions laser, on freine d'abord la mécanique hormonale qui entraîne la pilosité et une fois que l'on a stabilisé les choses, on procède aux épilations. Sinon la patiente est contrainte de recommencer des épilations encore et encore. C'est dans un second temps. C'est pour les formes sévères. Il n'est pas question de prescrire de l'acétate de cyprotérone n'importe comment.

M. le Pr GUILLOT.- Il faut bien faire la part des choses entre l'utilisation de l'ANDROCUR par les endocrinologues et les gynécologues qui en général correspondent tout à fait aux indications de l'AMM avec le rapport bénéfice/risque dont nous discuterons tout à l'heure et l'utilisation cosmétologique de l'ANDROCUR par les dermatologues ou les médecins généralistes à vocation cosmétologique qui ont fort heureusement beaucoup diminué suite aux préconisations de l'ANSM.

Sur le laser, dans les indications hors AMM de l'ANDROCUR, il n'est pas pris en charge. C'est un facteur assez limitant sur le sujet. Il faut une entente préalable et que ce soit des hirsutismes sévères donc qui relèvent de l'indication d'ANDROCUR. Comme dit par M^{me} Chabbert, c'est une solution qui ne peut être que transitoire. Il faut bloquer le processus biologique.

Nous sommes un peu en difficulté. Les moyens cosmétologiques existants ne sont pas pris en charge dans les indications hors AMM de l'ANDROCUR.

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED] dit que dans l'hirsutisme, les épilations sont prises en charge.

M. le Pr GUILLOT.- Sévère. C'est sous réserve d'entente préalable. C'est généralement accepté dans les indications de l'AMM, mais pas dans les indications hors AMM d'ANDROCUR. Ce n'est pas totalement illogique.

M^{me} GRANDE, pour M. HAS.- Bernard, vous évoquez le fait que cela pourrait être intéressant que la prescription soit limitée aux endocrinologues et gynécologues qui traitent les formes sévères d'hirsutisme. Aujourd'hui, ce n'est pas le cas dans l'AMM. La prescription est possible par tout prescripteur. Cela peut-il être un moyen d'action recommandé la Commission : que ces formes sévères avec un retentissement sur la vie psychoaffective important passent systématiquement par la prise en charge d'un endocrinologue ou un gynécologue et que seuls ces prescripteurs puissent avoir la prescription d'ANDROCUR en remboursable ?

M. le Pr GUILLOT.- C'est une solution un peu extrême. Je suis un peu rassuré par ce qu'a dit Isabelle. La quantité de prescriptions correspond à l'épidémiologie des hirsutismes sévères. Si c'est le cas, faut-il faire cette proposition ? Je ne sais pas. Au niveau dermatologue, nous avons beaucoup travaillé sur l'information des praticiens sur les dangers du produit. Apparemment, je ne sais pas quels sont les chiffres de prescription par les dermatologues, mais il a dû diminuer fortement. Avez-vous des informations, Isabelle ?

M^{me} YOLDJIAN, pour l'ANSM.- Nous pourrions les avoir, Bernard, mais je devrais passer par Alain Veil et la CNAM pour avoir le détail des prescripteurs. Nous l'avons à chaque fois quand nous comparons les résultats des études épidémiologiques.

Par rapport à la restriction des prescriptions aux endocrinologues et gynécologues, c'est probablement une mesure un peu extrême. La mise en place de l'attestation a été un séisme très important auprès des prescripteurs. C'est un levier de baisse de prescription majeur, pour ne pas dire que cela tue le produit. Il faut que la patiente soit informée des risques à juste titre et qu'elle signe un papier en étant informée des risques, que le médecin accepte de prescrire, sachant que l'attestation, même s'il a informé des risques de prescription, ne le dédouanera pas si la patiente estime vouloir porter plainte secondairement, même si elle a été informée. Cela a été travaillé avec les associations de patientes.

Nous sommes déjà dans du restrictif extrêmement sévère. Pour rappel, c'est extrêmement rare de faire une attestation, comme cela. Nous n'en faisons presque jamais. Il y a très peu de dossiers pour lesquels ce type de chose a été mis en place. Nous sommes déjà dans un système de restriction pour les prescripteurs. Je ne suis pas sûre que resqueindre aux endocrinologues et gynécologues fera baisser la jauge qui semble être dans des utilisations correctes.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Dans les formes sévères d'hyperandrogénisme, dans le cadre de l'AMM, le circuit passe très souvent par un endocrinologue ou un gynécologue, ne serait-ce que pour faire le bilan hormonal. C'est une décision pluridisciplinaire, non ?

M. LE PRÉSIDENT.- Cela peut l'être dans des cas. Je ferai des propositions.

Nous allons peut-être voter et, de ce fait, je remercie les deux experts.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Puis-je reformuler la question de la prescription en post-ménopause ? Cela ne fait pas partie des recommandations de la Société française d'endocrinologie à laquelle j'ai collaboré. En post-ménopause alors que le risque spontané de méningiome augmente, cette molécule a-t-elle réellement une place ? La dérive sera d'en profiter pour donner un traitement hormonal substitutif avec cela comme progestatif et de l'estradiol. Les données dans la littérature ne sont pas du tout en faveur des progestatifs de synthèse quand on s'intéresse au risque de cancer du sein.

Il y a des arguments pour dire qu'en post-ménopause, surtout que les ovaires ont arrêté de fonctionner et sont responsables de la moitié de la dose de testostérone en préménopause donc on en perd la moitié à la ménopause. L'utilisation d'une molécule qui comporte des risques qui ne sont pas que les méningiomes en post-ménopause ne paraît pas licite. En plus, en post-ménopause, s'il y avait un souci endocrinien d'origine ovarienne, nous pouvons proposer la NOCERTONE qui n'a plus de conséquences en post-ménopause. La discussion n'a pas tourné autour de l'âge. Je voudrais votre sentiment dessus.

M^{me} YOLDJIAN, pour l'ANSM.- Du point de vue de l'ANSM et du groupe et des différents CSST, cela a été dit en premier. Effectivement, compte tenu de l'incidence des méningiomes qui

augmente avec l'âge, nous ne recommandons évidemment pas l'utilisation de ce produit chez la femme ménopausée. C'est une des premières choses dites pour tous les produits : ANDROCUR, LUTENYL, LUTERAN. Plus on avance en âge, moins il faut les utiliser.

Une femme de 25 ans qui utiliserait LUTENYL, LUTERAN ou ANDROCUR pendant cinq ans aura un risque de méningiome bien moindre qu'une femme de 40 ans qui commencent à utiliser le traitement pendant cinq ans. Nous partageons votre avis. C'est dans un des comptes-rendus du CSST, probablement le premier. Ce traitement n'a pas à être utilisé chez la femme ménopausée.

M^{me} le Pr CHABBERT-BUFFET.- Je n'ai peut-être pas lu les bons documents, mais dans les documents que j'ai lus, il me semble qu'il persiste une proposition de dosage chez la femme ménopausée.

M^{me} YOLDJIAN, pour l'ANSM.- Je ne sais pas quel document. Je faisais référence à un relevé de conclusion. Je ne suis pas sûre que ce point fasse l'objet d'une contre-indication explicite, puisque les RCP et notices ont été revus via l'arbitrage de l'agence européenne. Je ne sais plus si nous avons mis le point en contre-indication ferme. Maintenant qu'il y a eu un arbitrage européen, nous ne pourrions plus modifier l'AMM, mais nous sommes complètement d'accord sur cette ligne. Ces produits ne doivent pas être utilisés chez la femme ménopausée. Il n'y a pas de sujet pour nous. Je sais qu'il y a eu des discussions lors des différents CSST. Je vais retrouver un compte-rendu avec cette mention. Clairement, ce produit même LUTENYL, LUTERAN, chez la femme ménopausée, ce n'est pas possible compte tenu de l'incidence du risque de méningiome qui ne fait qu'augmenter avec l'âge. Entre 40 et 50 ans, nous sommes dans le pic « épidémique » le plus important. Je suis d'accord.

M^{me} le Pr CHABBERT-BUFFET.- Je n'ai peut-être pas la dernière version de la fiche produit. Mais je lis que la balance bénéfice/risque doit être évaluée au moment de la ménopause et que chez la femme ménopausée, c'est un demi à un comprimé 50 mg par jour 20 jours sur 28. Cela sur la fiche produit, c'est la porte ouverte à tout et n'importe quoi. Il y a eu des précédents avec d'autres molécules. Tant qu'il n'est pas écrit que c'est formellement "contre indiqué de", les gens l'utilisent. S'il y a une proposition, ce n'est pas si formel que cela.

M. LE PRÉSIDENT. Nous pourrions le préciser dans nos conclusions sans problème.

M^{me} le Pr CHABBERT-BUFFET.- On va nous reprocher de ne pas être assez clairs.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour revenir sur le fait que dans le CSST de 2018, nous avons bien cette mention, mais dans le RCP, M^{me} Chabbert vient de lire ce qui est mentionné.

M. LE PRÉSIDENT.- Bernard Guillot avait une question sur l'utilisation chez les transsexuels.

M. le Pr GUILLOT.- Oui, c'est très utilisé chez les transsexuels. Nous sommes hors AMM. Les associations de patients LGBT sont attentives au fait de pouvoir continuer à utiliser le produit. Où en sommes-nous ? Serait-ce la justification d'une RTU ? C'est le sens de ma question.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Je ne sais pas si d'autres interviennent dans ce contexte. J'interviens aussi chez les personnes transgenres. J'en ai rencontré trois dans le cadre d'une RCP hier. J'ai pu en discuter avec eux. Nous proposons soit des analogues de la GnRH avec une attaque thérapie pour lutter contre les effets délétères, notamment osseux sinon la tolérance n'est pas bonne soit de l'acétate de cyprotérone. Il y a aussi une dernière stratégie qu'eux soutiennent pour une partie d'entre eux, c'est l'utilisation d'estradiol par voie percutanée. Le protocole est complexe et étonnant. C'est une application. Nous parlons d'hommes qui deviennent des femmes. C'est une application scrotale trois fois par jour de gel d'estradiol qui permet de freiner la gonadotrope donc de diminuer les androgènes. Ils voudraient pouvoir bénéficier de ces trois stratégies qui semblent applicables selon les cas aux uns ou aux autres.

M. Le P^r THIERRY.- Ma question est en relation avec l'indication d'IRM et liée à l'âge, puisque c'est dose dépendant et cela dépend de la durée du traitement. J'avais une source disant qu'après 65 ans, la prévalence du méningiome est de 2 à 3 % dans la population générale. Est-ce que les méningiomes sont sensibles si on démarre un traitement assez tardif ?

M. le P^r FROELICH.- Je ne pense pas que l'âge joue dans la sensibilité du méningiome au traitement progestatif. Si le méningiome exprime les récepteurs à la progestérone, sa croissance doit pouvoir être influencée par un traitement progestatif, quel que soit l'âge. Je n'ai pas d'élément de réponse plus précis que cela.

Il est clair que d'une manière générale, on a plutôt la sensation, en tant que neurochirurgiens, qu'avec l'âge, les méningiomes prennent un profil plus bénin. La croissance se ralentit un peu après ménopause en l'absence de traitement progestatif. Ce sont des données qui manquent de solidité. C'est un élément de réponse par rapport à l'expérience que des données précises.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous allons conclure au niveau de la CT. Si les deux invités, M. Froelich et Isabelle Yoldjian, peuvent nous laisser, ce serait parfait. Merci d'être venus et d'être intervenus.

M. le P^r FROELICH.- Merci. Au revoir.

(Les experts quittent la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons eu une discussion intéressante. Je propose d'assortir nos recommandations de précautions notamment concernant la ménopause. Il faut préciser qu'il faut absolument éviter la prescription chez les femmes ménopausées d'une part et, d'autre part, que nous proposons de réévaluer sans trop tarder le bilan de ce que nous allons conclure, en discutant peut-être lors de cette réévaluation, si nécessaire, le recours à des prescripteurs spécifiques. La discussion a été évoquée. J'en comprends les tenants et les aboutissants. Nous ne pouvons a priori pas le faire d'emblée vu l'évolution des prescriptions, mais nous pourrions repenser la question si nous voyons que la situation épidémiologique est modifiée.

Nous avons un SMR important pour ce produit. Ma proposition, ce serait de baisser le SMR. Je ne sais pas si vous êtes d'accord, ou de le maintenir. La question se pose clairement en termes de SMR.

M. le Pr DUFOUR.- Nous avons discuté de l'hirsutisme, il y a le cancer de la prostate. Même si la prescription d'ANDROCUR n'est pas trop importante, elle est plus importante que les autres anti-androgènes. Faut-il avoir la même attitude dans ce cadre en termes de SMR et d'ASMR ?

Concernant l'attestation, elle est recommandée pour l'ANDROCUR. L'est-elle pour les autres anti-androgènes ? Il n'y a pas d'argument pour faire des différences. Je ne sais pas si nous pouvons traiter les deux indications de la même façon. Pour le CASODEX, déjà vu par la Commission il y a quelque temps, nous avons séparé le SMR selon que ce soit une phase métastatique ou localement avancée (où on avait mis "insuffisant"). Je ne sais pas s'il ne faut pas reprendre des termes analogues à ceux que nous avons mis pour le CASODEX pour avoir quelque chose de cohérent.

M. LE PRÉSIDENT.- Je n'ai pas l'historique du CASODEX. Mais sur l'ambiguïté qu'il y a sur les indications, il n'y a pas photo entre cancer de la prostate et l'hirsutisme. On comprend bien que le produit garde sa place et n'a pas d'indication de restriction de prescription dans le cancer de la prostate. Une solution pourrait être de maintenir le même SMR en l'assortissant de grandes grandes prudences comme je le disais.

M^{me} le Pr CHABBERT-BUFFET.- Nous avons compris brièvement pendant l'échange que, dans le cancer de la prostate, le produit n'est plus utilisé comme antitumoral parce qu'il n'y a pas beaucoup de niveaux de preuve. Nous utilisons surtout le CASODEX anti-androgène non stéroïdien. L'utilisation de l'ANDROCUR, de ce que nous avons compris Dominique et moi, c'est surtout utilisé pour les bouffées de chaleur dans ce contexte. Or les bouffées de chaleur sont pathologie bénigne. En tout cas, c'est comme ça que l'on en parle dans d'autres contextes. Ce n'est pas tant le risque de méningiome qui pose problème, mais l'hépatotoxicité potentielle. Donner un traitement pour les bouffées de chaleur alors qu'il y a des alternatives et des alternatives en développement qui seront des traitements non hormonaux.

M. le Pr DUFOUR. Je suis d'accord, mais les comparaisons faites entre ANDROCUR et CASODEX ne montrent pas de différence en termes d'efficacité.

M^{me} le Pr CHABBERT-BUFFET.- Pour le traitement du cancer de la prostate ou des bouffées de chaleur.

M. le Pr DUFOUR.- Oui, du cancer de la prostate métastatique.

Faut-il traiter différemment ? Je suis partisan de ce qui a été dit par le président, c'est-à-dire de garder le SMR tel qu'il était auparavant pour la prostate sans restriction des indications, de sensibiliser à des risques, mais Sébastien Froelich avait dit qu'il avait vu un seul cas de méningiome. Nous n'avons pas de données sur le CASODEX en termes de méningiome. C'est

peut-être parce que le suivi est moins long, ce sont des malades métastatiques, l'espérance de vie n'est pas la même.

On dit qu'il faut une attestation annuelle. La faut-il pour l'ANDROCUR ? Pourquoi pas, mais je ne comprendrais pas qu'il ne la faille pas les autres anti-androgènes. Cela pose un problème.

██████████, pour la HAS.- Pour LUTERAN et LUTENYL, il est en discussion avec l'ANSM d'augmenter la restriction. Cela peut être dans la portée de votre avis d'indiquer que nous souhaitons que nos conclusions soient valables pour ces deux produits.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Le problème de l'acétate de cyprotérone est que c'est un progestatif, ce qui n'est pas le cas des autres.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons envisager deux SMR différents : un pour le cancer de la prostate, qui resterait important, avec l'histoire de la durée d'exposition comme le souligne Michel qui n'est pas du tout la même, et un SMR que nous pourrions abaisser pour l'indication chez la femme, assorti de limitations.

M. le P^r CLANET.- Je pense que dans le cadre d'un cancer de la prostate, si nous suivons ce qu'il nous a dit tout à l'heure, les seules personnes susceptibles de développer un méningiome sont celles qui en ont déjà un qui est asymptomatique, ce qui est le cas habituel des méningiomes.

Dans le cadre d'un cancer de la prostate métastatique, cela vaudrait-il la peine de faire une IRM de contrôle alors qu'il y a des métastases dans le cerveau pour s'assurer de cela ? Sur la durée d'exposition, s'il faut entre 5 et 10 ans pour que se développe un méningiome, le risque me paraît faible. Le risque du cancer métastatique de la prostate me paraît beaucoup plus important.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une excellente remarque et une excellente proposition.

Nous pourrions, si vous êtes d'accord, mettre un SMR important dans le cancer de la prostate avec recommandation d'une IRM avant mise sous le traitement, et chez la femme, abaisser le SMR, modéré et insister sur les prescriptions de bon usage proposées.

M. le D^r PÉRON.- Je trouve cela assez contre-intuitif de favoriser l'indication cancer de la prostate alors que justement il s'avère qu'il n'est plus utilisé à but anticancéreux dans le cancer de la prostate avec le développement actuel des nouvelles hormonothérapies. Les indications qui persistent sont celles de troubles vasomoteurs, bouffées de chaleur, dans le cancer de la prostate.

L'indication de l'hirsutisme reste très importante, mais il ne l'est plus dans le cancer de la prostate.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Je suis d'accord. C'est pour l'hirsutisme sévère. Ce sont des femmes à barbe, des femmes défigurées.

M. le P^r LUTON.- Avec toutes les précautions, dans cette indication précise, le SMR reste important pour l'hirsutisme sévère.

M. le D^r PÉRON.- Je suis d'avis de laisser les deux et ne pas donner l'impression de favoriser l'indication chez l'homme.

M. Le P^r LUTON.- Chez l'homme, manifestement, l'ANDROCUR n'a plus une place prépondérante. À la limite, c'est moins important que l'ANDROCUR pour l'hirsutisme de la femme.

M. LE PRÉSIDENT.- Les alternatives ne sont pas les mêmes. Il y en a et elles sont bonnes.

M. le P^r DUFOUR.- Je ne suis pas contre ce qui vient d'être dit, mais nous réévaluons à cause du problème de l'incidence du méningiome. Avec l'ANDROCUR, il n'y en a pas. C'est comme si on avait dit de mettre un SMR insuffisant. Sur quel argument : qu'il y a beaucoup de méningiomes ? Il n'y en a pas.

M. Le D^r BINARD.- Nous n'irons peut-être pas jusqu'à insuffisant.

M. le P^r DUFOUR.- Changer le SMR, cela ne me choquerait pas, mais c'est l'argumentation. C'est par rapport à un effet secondaire non retrouvé dans cette pathologie, car la durée de prescription est plus courte. Pour les malades métastatiques, nous n'avons pas la même problématique.

Que l'ANDROCUR n'ait plus de place, c'est une autre discussion.

M. Le D^r BINARD.- On peut abaisser le SMR sous une raison de place dans la stratégie très réduite dans le cancer de la prostate et qui ne justifie plus le SMR important. Cela envoie aussi un signal. C'est plus utile dans l'hirsutisme que dans le cancer de la prostate.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose de voter. Je sais que nous passons la matinée à discuter de cela. C'est intéressant.

La première partie du vote serait de voter ensemble ou séparément le cancer de la prostate et la femme. Êtes-vous favorable à cela ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous êtes OK, au regard de vos discussions, nous pouvons commencer par la prostate, puis nous irons chez la femme. Il y a la proposition de faire des votes séparés selon que la femme soit ménopausée ou non. Le risque de survenue de méningiome est extrêmement plus élevé chez la femme ménopausée que la femme non ménopausée, avec la possibilité de ne pas recommander la prise en charge en cas d'hirsutisme chez la femme ménopausée. Cela pourrait être deux votes au sein même de la femme.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela répond à la proposition de Michel.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous commençons par la prostate.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR modéré : 16 voix

SMR important : 1 voix

SMR faible : 4 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Nous poursuivons avec un vote en deux parties chez la femme : chez la femme non ménopausée avec hirsutisme sévère et ensuite chez la femme ménopausée.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Femme non ménopausée avec hirsutisme sévère :

SMR important : 8 voix

SMR modéré : 13 voix

Femme ménopausée :

SMR faible : 2 voix

SMR insuffisant : 19 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous êtes d'accord, nous mettrons les recommandations pour relayer que c'est dans les formes graves et sévères. L'information des patients, la mise en place des mesures de surveillance, etc., tout cela sera bien relayé dans votre avis.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci à Michel d'avoir fait cette proposition tranchée.