HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 décembre 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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.

Seul l'avis d atoire

1. COLPRONE - Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Mme le Dr Lise Duranteau rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons voir ensemble le dossier de COLPRONE pour un réexamen à la suite des résultats d'une étude post-inscription. Les résultats vont nous être présentés par notre chef de projet. Ensuite, nous aurons deux contributions d'associations, EndoFrance et IMAGYN. Ensuite, nous vous passerons la parole.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous réévaluez, à la demande de la commission, COLPRONE à base de médrogestone, des comprimés à 5 milligrammes. Il s'agit d'un progestatif de synthèse qui est inscrit en ville et à l'hôpital dans les indications de l'AMM, à savoir les troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularité menstruelle, syndrome prémenstruel et mastodynie), et également les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes, l'endométriose, le cycle artificiel avec un estrogène, et enfin, la dysménorrhée.

Il s'agit d'une AMM par procédure nationale qui date de 1996, en sachant que le médicament était mis sur le marché bien avant avec un visa. Le laboratoire revendique un SMR important dans toutes les indications de l'AMM.

La réévaluation ne portait que sur le SMR, il ne sollicite pas d'ASMR. Il revendique un ISP uniquement en association avec un estrogène, c'est-à-dire dans la ménopause. Il souhaite un maintien de l'ISP faible qui avait été attribué antérieurement.

Il s'agit d'une réévaluation qui fait suite à un risque identifié de méningiome avec cette molécule, en sachant que la commission a précédemment réévalué l'acétate de cyprotérone, ANDROCUR, qui est indiqué dans l'hirsutisme et le cancer de la prostate. C'était une réévaluation d'octobre 2020. Elle avait également réévalué chlormadinone et nomégestrol en juillet 2023, en lien avec ce risque de méningiome.

Je fais un bref rappel de l'historique de ce risque, qui avait été mis en évidence en 2019 avec l'acétate de cyprotérone. Cette même année, l'ANSM informait les professionnels de santé que des données de pharmacovigilance mettaient également ce risque en évidence avec chlormadinone et nomégestrol.

Il y avait eu la publication d'études de cohorte EPI-PHARE en juin 2021, qui confirmait ce risque de méningiome. Suite à cela, l'ANSM avait revu le rapport bénéfice/risque de ces molécules, modifié les conditions de prescription et de délivrance, et également imposé une surveillance par imagerie pour les patientes traitées par ces médicaments.

En mars 2023, des signalements de pharmacovigilance liés à ce même risque de méningiome ont été faits suite à la prescription d'autres progestatifs, notamment la médrogestone. À l'époque, l'ANSM avait diffusé des recommandations préliminaires sur ces molécules.

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

Le risque avait été confirmé dans les résultats d'une étude EPI-PHARE en juin 2023, qui mettait en évidence ce surrisque avec trois progestatifs : la médrogestone, la médroxyprogestérone et la promégestone. Pour cette dernière, l'AMM est abrogée. Entre juin et décembre 2023, l'ANSM a réévalué le bénéfice/risque de ces molécules.

Elle a auditionné des sociétés savantes et élaboré des recommandations. L'étude EPI-PHARE de juin 2023 est une étude de cohorte de type exposé/non exposé qui a été réalisée à partir du SNDS. Les cas éligibles étaient toutes les femmes résidant en France de tout âge et de tout régime d'assurance maladie qui ont été opérées d'un méningiome intracrânien entre janvier 2009 et décembre 2018. Sur cette période, il y a eu 18 892 femmes opérées d'un méningiome. Un peu plus de 18 000 femmes ont été incluses dans l'étude et chacune a été appariée avec 5 témoins.

L'exposition à la médrogestone concernait 42 femmes et un surrisque de méningiome a été observé pour l'exposition à la médrogestone et avec les autres molécules antérieurement identifiées avec ce risque. Par contre, l'étude EPI-PHARE n'a pas retrouvé de surrisque de méningiome avec l'utilisation de la progestérone, de la dydrogestérone et également des dispositifs intra-utérins hormonaux au lévonorgestrel dosés à 52 ou 13,5 milligrammes.

L'étude n'a pas pu conclure sur le dispositif à 19,5 milligrammes de lévonorgestrel. Toutefois, elle est rassurante puisqu'il n'a pas été mis en évidence de surrisque avec les autres dosages. Également, pour le diénogest, le remboursement est trop récent pour pouvoir avoir des données sur cette molécule.

Dans les recommandations de l'ANSM, il y a des mesures prises qui sont cohérentes entre les trois molécules, médrogestone, chlormadinone et nomégestrol, à savoir que le traitement doit être le plus court possible et le rapport bénéfice/risque de maintenir le traitement doit être réévalué au minimum une fois par an, et notamment aux alentours de la ménopause, car le risque de méningiome augmente fortement avec l'âge.

L'ANSM a également mis en place des mesures d'encadrement de la prescription et de la délivrance et également une surveillance par imagerie, par IRM. Ces éléments ont été intégrés au RCP de COLPRONE. Il y a notamment l'obligation pour la patiente et le médecin de cosigner annuellement une attestation d'information, notamment quand le traitement est d'une durée supérieure à 1 an, et le pharmacien doit s'assurer de cette cosignature pour délivrer le médicament.

Pour la médrogestone, l'ANSM a diffusé des recommandations et estime que la prescription de COLPRONE peut rester justifiée en première intention dans les indications de saignements liés au fibrome, endométriose et mastodynie sévère. Par contre, elle estime que la médrogestone ne doit pas être utilisée en première intention dans les indications de la ménopause en association avec un estrogène, dans les irrégularités du cycle, dans le syndrome prémenstruel, les dysménorrhées et les mastodynies non sévères.

Pour rappel, pour les deux autres progestatifs, chlormadinone et nomégestrol, qui ont des indications en gynécologie, l'ANSM avait également diffusé des recommandations et elle préconisait de ne pas utiliser ces molécules dans le cas de la ménopause, dans les irrégularités

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

du cycle, dans le syndrome prémenstruel, les dysménorrhées, les mastodynies non sévères et la contraception. Là, c'était une utilisation hors AMM.

Je vous rappelle ici ce que la commission avait conclu pour noméGestrol et chlormadinone qui ont des indications superposables avec médrogestone. Elle avait maintenu le SMR important dans les mastodynies sévères, dans les hémorragies génitales fonctionnelles, ménorragies, métrorragies, incluant celles liées aux fibromes, mais uniquement en situation préopératoire, et également maintenu le SMR important dans l'endométriose et donc, dans toutes les autres indications, le SMR est devenu insuffisant pour chlormadinone et noméGestrol.

Je vais laisser la parole pour les contributions d'associations de patients.

Mme PICKAERT.-. Je vais partager ces deux contributions et je vais essayer de les partager en simultané, c'est-à-dire sur chaque thématique abordée. Nous avons une contribution d'EndoFrance et une contribution d'IMAGYN qui sont assez complémentaires.

Ce qui m'a le plus marquée en termes de différences, c'est vraiment l'insistance d'EndoFrance sur la nécessité d'un protocole de suivi rigoureux et pour IMAGYN la spécificité de l'insistance sur l'efficacité démontrée avant le retrait. Après, il y avait pas mal d'accords entre les deux associations sur les autres points.

Sur l'impact des pathologies sur les patients, on a des douleurs intenses, une fatigue chronique qui en font un handicap invisible, qui limitent les capacités à travailler, étudier ou mener des activités normales. Le fait que le quotidien était vraiment très bouleversé était mentionné par les deux.

EndoFrance mentionne aussi les conséquences financières pour les patients, les pertes de salaires liées aux absences répétées, les coûts supplémentaires de dépassement d'honoraires pour les soins et les examens. Ils notent une infertilité pour 40 % des patientes, ce qui entraîne des problèmes psychologiques et notamment la dépression, donc un impact émotionnel, mais aussi social avec une perte de confiance, d'estime de soi et la dépression. L'association EndoFrance mentionne aussi les effets secondaires des traitements.

IMAGYN ajoute à cela qu'il y a une anémie sévère en l'absence de traitement approprié.

Concernant l'impact sur les proches, les deux associations s'accordent sur le sentiment d'impuissance face à l'incapacité de soulager les douleurs des patientes.

EndoFrance ajoute qu'il y a une fatigue morale due à une charge émotionnelle importante, une incompréhension de la maladie qui peut entraîner une rupture du dialogue et des répercussions sur la vie affective et sexuelle. EndoFrance mentionne aussi que c'est une maladie qui redéfinit les relations, notamment en ce qui concerne l'endométriose qui est décrite comme une maladie de couple ou de famille marquant un avant et un après dans la vie des personnes touchées et de leurs proches.

Concernant les traitements disponibles, les deux associations mentionnent les antalgiques et les traitements hormonaux. Concernant les antalgiques, EndoFrance indique que c'est insuffisant pour les formes sévères. Pour les traitements hormonaux également, et c'est précisé que c'est en première intention.

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

EndoFrance indique également la présence du stérilet hormonal, des analogues de la LH-RH qui sont en deuxième intention. Les deux associations mentionnent la chirurgie qui est en dernier recours pour les cas les plus graves ou ceux qui sont après échec. EndoFrance mentionne les soins de support (ostéopathie, kinésithérapie par des kinésithérapeutes spécialisés dans ce type de pathologie, acupuncture, etc.).

Concernant les avantages des traitements disponibles, l'utilité des traitements disponibles est mentionnée. En fait, ils font partie de l'arsenal thérapeutique classique pour les deux, quand bien même EndoFrance indique qu'il y a une efficacité relative chez les patientes en échec de traitement avant ou après une chirurgie. Quand elle fonctionne, cela peut soulager les symptômes et les conséquences de la maladie chez certaines patientes.

Les inconvénients sont les effets secondaires importants des traitements oraux (migraines, prise de poids, perte de cheveux, spotting, perte de libido) et le fait aussi que le stérilet hormonal ne bloque pas l'ovulation et n'est pas compatible avec toutes les formes d'endométriose. C'est mentionné par EndoFrance. Pour IMAGYN, les inconvénients sont les effets secondaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui sont importants sur le long terme, ce qui est gênant pour des pathologies chroniques. IMAGYN estime que la chirurgie est utile, mais un peu lourde, et mentionne aussi la présence de céphalées et de douleurs mammaires.

Concernant la question de savoir si les traitements actuels couvrent les besoins, les deux associations estiment que les besoins ne sont pas suffisamment couverts. EndoFrance indique que les effets secondaires des traitements sont insupportables pour certaines personnes, tandis qu'IMAGYN mentionne le fait que la durabilité des symptômes dans le temps est en faveur d'un traitement plus simple et plus léger.

Il y a donc besoin de simplifier le plan de traitement. Concernant les avantages de COLPRONE, EndoFrance n'a rien mentionné de manière particulière. IMAGYN a mis en avant beaucoup plus d'arguments, à savoir l'efficacité prouvée du médicament avant son retrait, même s'il est associé à un risque de méningiome cérébral.

IMAGYN mentionne aussi l'amélioration des troubles du cycle en indiquant que ce médicament pris pendant 10 jours par mois améliore significativement les troubles menstruels sans provoquer d'effets indésirables majeurs. Ils mentionnent aussi l'efficacité sur l'endométriose, puisque le médicament stoppe l'évolution de la maladie très invalidante et agit efficacement sur les douleurs.

Ils estiment que le médicament est une alternative aux anti-inflammatoires non stéroïdiens pour les dysménorrhées et indiquent que c'est un médicament qui apporte un confort pour les patientes en raison de la simplicité du traitement et des moindres effets secondaires. Les inconvénients de COLPRONE, bien évidemment, sont le surrisque de méningiome selon le dosage et la durée (c'est mentionné par les deux associations) et IMAGYN mentionné que ce risque est réversible à l'arrêt du traitement.

Concernant les attentes et recommandations, les attentes pour EndoFrance, c'est surtout qu'il y a un désir d'information des soignants sur les risques de la prescription de ce médicament, les mesures à mettre en place, l'importance d'obtenir un accord éclairé des patientes après

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

explication des risques, une surveillance rigoureuse avec une imagerie, donc l'IRM, et le fait d'explorer des alternatives thérapeutiques adaptées pour l'endométriose.

Les attentes pour IMAGYN, c'est la réintroduction du médicament en raison de son bénéfice/risque favorable.

En conclusion, il s'agit d'un traitement essentiel pour des patientes qui sont démunies, mais qui nécessitent un suivi strict pour limiter les risques.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Madame Duranteau, c'est à vous.

Mme le Dr DURANTEAU.- Le chef de projet a fait une introduction assez complète. C'est la suite de la saga des progestatifs et méningiomes, liée à des données complémentaires fournies par EPI-PHARE, basées sur des données accessibles sur la base du CNDS.

Je ferai essentiellement des commentaires sur les indications. L'impact de la maladie a été largement développé par les associations. Ensuite, je répondrai à vos questions.

Les indications sont assez comparables. Ce que je voudrais dire, c'est que ce sont les indications habituelles des progestatifs qui sont utilisés à forte dose, qu'on appelle les macroprogestatifs.

Il faut savoir qu'il y a peu de données de ces progestatifs par indication. Notamment pour la médrogestone dont on parle aujourd'hui, les données sont extrêmement limitées, voire inexistantes dans certaines indications. C'est vraiment de l'extrapolation des indications de l'ensemble des progestatifs à ces molécules.

La dose d'AMM est de 5 milligrammes, mais la dose minimale efficace n'est pas déterminée pour chaque indication, ce qui pour moi pose quand même un problème par rapport à des indications pour lesquelles il y a d'autres alternatives et des indications pour lesquelles il y a peu d'alternatives et on est obligé de traiter à forte dose. Or, le risque de méningiome est vraiment dose-dépendant de ces progestatifs.

En l'absence de signal de sécurité majeur, vous avez remarqué que ces AMM étaient assez anciennes, y compris celui de la médrogestone. Depuis, on n'a pas eu la possibilité de réévaluer le bénéfice/risque. Il n'a pas été remis en question en l'absence de signal de sécurité majeur avant le risque de méningiome. On n'a donc pas de données nouvelles. J'insiste bien parce qu'effectivement, s'il y a une croyance qu'il y a des données établies pour l'endométriose, en fait il n'y a quand même pas beaucoup de données, notamment dans l'endométriose.

Dans les recommandations nationales, essentiellement du Collège national de gynéco obstétrique, dans les recommandations sur l'endométriose et les ménorragies, on retrouve la possibilité de prescrire ces progestatifs, dont la médrogestone, dans ces indications.

J'ai fait un petit tableau des indications, essentiellement pour vous montrer celles pour lesquelles le besoin est partiellement couvert.

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

Dans la mesure où — et cela rejoint les recommandations de l'ANSM — il y a, pour les indications, les troubles liés à une insuffisance progestéronique, par exemple des troubles des règles, mastodynies peu sévères, le cycle artificiel en association avec un estrogène, dans notamment le traitement substitutif hormonal pour les femmes qui en ont besoin lié à une pathologie ovarienne ou le traitement de la ménopause et les dysménorrhées, dans la mesure où ces indications sont pourvues, c'est-à-dire qu'il y a possibilité de prescrire des progestatifs pour lesquels il n'y a pas de surrisque de méningiome, pour moi, il n'y a pas de raison de prescrire en première intention les progestatifs pour lesquels il y a un risque de méningiome démontré.

Néanmoins, pour les hémorragies fonctionnelles, dont les hémorragies liées aux fibromes et l'endométriose, pour lesquelles il y a peu d'alternatives thérapeutiques et où les dérivés de la progestérone sont peu efficaces ou pas du tout efficaces, le besoin est partiellement couvert, même s'il y a des alternatives thérapeutiques.

Vous savez que dans les autres macroprogestatifs, le LUTERAN a été arrêté de la commercialisation, le LUTENYL a un risque de méningiome beaucoup plus important, les contraceptifs ne sont pas forcément adaptés en fonction de l'âge et les analogues du GnRH sont des médicaments de deuxième intention. Dans ces indications, c'est vrai que, comme il avait été conclu pour l'acétate de chlormadinone et l'acétate de noménestrol, il faut envisager qu'un progestatif soit encore disponible pour ces indications.

Je vais aller très vite, puisqu'on a dit beaucoup de choses. Il n'y a pas de données nouvelles. Il y avait une étude très ancienne pour la médrogestone avec 47 patientes. Ce qui est important, c'est que dans les études, en dehors de l'indication de la dysménorrhée, il faut s'attacher aux données qui intéressent les femmes à l'âge de la périménopause, puisque le risque de méningiome augmente avec l'âge et il est maximal à partir de 50 ans chez les femmes. Dans ces études, il n'y a jamais eu de comparaison en termes d'efficacité d'un progestatif à un autre, et on a très peu de données de quantité d'effet observée.

En termes de tolérance, essentiellement le risque de méningiome est mis en évidence, même si effectivement, on l'a entendu par les associations, il y a, avec une grande variabilité individuelle, des effets indésirables assez fréquents avec ces traitements-là qui sont utilisés à doses anti-gonadotropes. C'est-à-dire que l'on inhibe la fonction gonadotrope à un point où il peut y avoir des effets indésirables liés à la réduction de la production des estrogènes endogènes.

Il faut noter que ces progestatifs sont utilisés aussi à un âge plus avancé chez la femme, parce qu'il n'y a aucun surrisque vasculaire comparé aux progestatifs, par exemple, type pilule estroprogestative. C'est une alternative qui est dénuée de risque vasculaire. C'est largement prescrit. Ce sont des femmes en périménopause,

Pour ce qui concerne les risques carcinologiques, notamment le cancer du sein, cela n'a jamais été étudié, je dirais plutôt pour la médrogestone, et en dehors du THS pour d'autres progestatifs, mais on n'a pas de données à ce niveau-là.

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

L'étude EPI-PHARE a été publiée dans le BMJ en 2024 et sur la médrogestone, j'ai un risque comparable à l'acétate de chlormadinone, donc on peut probablement extrapoler les positions que vous aviez prises. En conclusion, je pense que tout a été dit.

Ce qui me paraît important, c'est la disponibilité de ce médicament dans l'indication des hémorragies fonctionnelles. Je prends en charge des femmes qui ont des troubles hémorragiques constitutionnels et acquis, et effectivement, les progestatifs de ce type ont une efficacité, surtout lorsqu'on ne peut pas utiliser les estrogènes à forte dose. Ils sont une bonne option thérapeutique, au moins de façon épisodique. Je vous ai parlé des besoins non couverts dans les indications essentielles que sont ces hémorragies, les mastodynies sévères peut-être, et l'endométriose, mais encore une fois, il y a peu de données d'efficacité.

On a parlé de l'impact sur la qualité de vie dans ces indications surtout.

Concernant les recommandations que l'on pourrait faire de service médical rendu, en sachant qu'il faut appliquer les règles de prescription pour la surveillance, puisque les associations insistaient sur la nécessité d'un protocole de suivi, je pense qu'il n'y a pas de raison de réserver un protocole de suivi différent que pour nomégestrol, l'acétate et le LUTERAN, mais qui n'est plus sur le marché. Pour moi, il n'y a pas d'argument pour maintenir un SMR important.

Je ne me souviens plus que vous aviez statué pour un SMR insuffisant même pour nomégestrol, l'acétate et chlormadinone pour les indications de dysménorrhées, substitution dans le THM, insuffisance en progestérone et mastodynie non sévère. On peut donc tout à fait appliquer la même chose pour médrogestone et conserver un SMR important pour les indications où le besoin est partiellement couvert.

Je suis à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci de vos explications très claires.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour votre intervention. J'avais deux questions. La première, c'est que vous ne citez pas l'endométriose dans vos recommandations.

Mme le Dr DURANTEAU.- J'ai mis « notamment » parce que, pour vous répondre clairement, pour l'endométriose, il y a un médicament qui a une indication spécifique, qui est un progestatif aussi, qui est le diénogest, dont on n'a pas de données sur le méningiome parce que le produit de référence n'a pas été remboursé. Le diénogest est proposé en formulation générique, et donc remboursé. Nous avons les données de SNDS depuis quelques années. Lui a vraiment l'indication endométriose avec des données récentes donc pour moi, il était plus important d'insister sur les hémorragies fonctionnelles pour lesquelles il n'y a pas d'autre progestatif qui ait l'indication de façon claire.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Si je comprends bien, COLPRONE ne couvre pas un besoin non couvert pour l'endométriose. On a diénogest ou son générique.

Mme le Dr DURANTEAU.- Il faut rester dans l'idée de « partiellement couvert ». Avec le diénogest, on a moins de données d'efficacité comparative. C'est le problème. Il est probablement utilisé à plus faible dose, donc on devrait avoir moins de méningiomes, mais

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

j'espère qu'on le saura bientôt. En plus c'est un médicament qui a une AMM européenne et qui est utilisé très largement dans d'autres pays d'Europe qui n'ont pas nos progestatifs. Nous devrions donc avoir des données de sécurité sur le risque de méningiome au travers des données européennes bientôt.

C'est vrai que normalement, diénogest devrait être utilisé en première intention puisqu'il a l'indication. D'ailleurs, on a peut-être tort, mais il n'y a pas les recommandations, l'exigence du formulaire de consentement, etc., pour le diénogest. C'est vraiment le médicament de première intention en dehors des contraceptifs, qui sont les médicaments recommandés dans l'endométriose en première intention avec le diénogest.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Ma deuxième question est pronostique. Quand on arrête les progestatifs, les méningiomes continuent-ils à grossir ? Y a-t-il une autonomisation ?

Mme le Dr DURANTEAU.- Nous avons peu de données d'évolution, mais il y a quelques données publiées et il y a ce que l'on sait par expérience, parce que les case reports sont rarement rapportés. Au moins pour l'ANDROCUR il y a un papier qui vient d'être publié dans une revue d'épidémiologie que je connais moins, mais cela a été publié. Il est sorti très récemment. L'EPI-PHARE a publié les données de méningiome depuis l'application des recommandations du protocole de suivi.

C'est-à-dire qu'ils ont regardé l'incidence des méningiomes opérés, donc le même outcome, à partir de la date où sont sorties les recommandations de protocole. Là, on a beaucoup moins de méningiomes opérés. Probablement, pour moi, une des données les plus importantes, c'est que les neurochirurgiens qui ne connaissaient pas cet effet indésirable, notamment avec l'ANDROCUR, avaient tendance, dans des situations parfois dramatiques en termes d'impact par exemple sur la vision ou sur des déficits neurologiques, à avoir une attitude plutôt agressive, en termes de chirurgie. Or depuis qu'on publie sur ANDROCUR, on sait que dans les situations où on arrête, et c'est ce qu'a publié en premier Froehlich en France, sur 12 cas, il y a 10 cas où le méningiome avait complètement régressé sur une période de 1 à 2 ans, et il y a 2 cas qui avaient partiellement régressé.

C'est une donnée extrêmement importante. Je pense que maintenant, en France, les neurochirurgiens sont d'accord. En l'absence de complication majeure, de trouble visuel, d'urgence chirurgicale, il y a une attitude plutôt d'expectative, avec l'arrêt du traitement qui devrait être bénéfique. On le sait très bien pour l'ANDROCUR. On le sait pour LUTÉRAN et LUTÉNYL. On le sait moins pour les autres progestatifs, dont la médrogestone.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Muriel Doret-Dion ?

Mme le Dr DORET-DION.- Je reviens sur le même point que Jean-Christophe sur ce besoin partiellement couvert sur l'endométriose. On voit, à travers la contribution des associations de patients et ce que vous avez dit, qu'on a des études très poolées avec les progestatifs. Finalement, la comparaison entre eux est inexistante, mais on a le diénogest qui a quand même l'AMM dans cette indication. Là, on a le même niveau d'inconnu sur la comparaison avec la COLPRONE. Du coup, je ne comprends pas très bien la légitimation du maintien dans l'endométriose.

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

Mme le Dr DURANTEAU.- Je suis d'accord avec vous. Le chef de projet peut-il nous dire si c'est en deuxième intention dans les recommandations de l'ANSM ? Je ne sais pas. Non, c'est en première intention.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est en première intention.

Mme le Dr DURANTEAU.- Il faut savoir que les recommandations d'endométriose datent. Je pense qu'elles sont de 2017, parues en 2018, et le diénogest venait juste de sortir. Il était, dans les recommandations, en deuxième intention. D'ailleurs, il n'y a pas eu d'actualisation des recommandations de la Haute Autorité de Santé. Il y a juste un papier d'un groupe de travail du CNGOF qui promeut, sur la base des données de diénogest, le diénogest en première intention au même niveau que les contraceptifs. C'est tout ce que je peux vous dire. C'est vrai que c'est une position basée sur l'expérience, le consensus d'experts, et il n'y a pas de données, encore une fois.

Mme le Dr DORET-DION.- Maintenant qu'on connaît ce surrisque — cela a été montré par les associations avec des patientes qui ont des parcours médicaux extrêmement lourds —, aller maintenir en première intention un traitement qui va impliquer une surveillance par IRM alors qu'elles bénéficient déjà d'un suivi avec des imageries itératives, cela me pose quand même question.

Mme le Dr DURANTEAU.- Oui, en deuxième intention, pourquoi pas, en cas d'échec, tout à fait. Après, encore une fois, ces progestatifs, c'est la durée longue, c'est l'âge. Il y a quand même des facteurs individuels à prendre en compte qui sont statués dans le formulaire, le protocole de suivi, etc.

D'ailleurs, en pratique, on voit bien que ce protocole de suivi rend très complexe la prescription de ce produit dans l'endométriose. C'est quand même une crainte, le diénogest est favorisé largement. C'est-à-dire que toutes les prescriptions dans l'endométriose ont complètement switché sur le diénogest.

Je suis complètement d'accord, si c'est efficace il n'y a pas de problème, mais on ne connaît pas le risque de méningiome du diénogest. Il ne faut pas non plus, sous prétexte qu'il a l'indication, qu'il ait une connotation dénuée de risque de méningiome. On ne le sait pas, à l'heure actuelle. Il faut un peu plus de recul pour avoir une population suffisamment large, parce que c'est un risque qui est quand même faible. Je pense qu'on va rentrer dans les 5 ans et sur l'Europe, on devrait savoir. Je ne sais pas si cela répond à votre question.

Mme le Dr DORET-DION.- En tout cas, on voit bien la problématique. Dans l'endométriose, ce sont des traitements longs. À partir du moment où il va être efficace pour une patiente, la question est aussi liée au fait qu'elle va le garder longtemps. C'est vrai qu'on a cette inconnue sur le diénogest. En même temps, on a une inconnue d'un côté versus un risque certain de l'autre, pas monumental, mais existant aussi, avec cette surmédicalisation. C'est exactement la problématique.

Mme le Dr DURANTEAU.- Oui. C'est vraiment un besoin partiellement couvert aussi en termes de tolérance des femmes par rapport à ces traitements hormonaux. Il est quand même important d'avoir des options thérapeutiques.

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

À part les contraceptifs, chez les femmes au-delà de 35 ans, on ne met plus d'éthinylestradiol. On peut mettre des microprogestatifs, mais en termes de tolérance gynécologique, c'est assez médiocre. On a donc diénogest, on a les analogues du GnRH qui sont positionnés en deuxième intention, mais ce sont quand même des traitements qui bloquent complètement la fonction ovarienne à un âge où il faut protéger certaines fonctions, notamment l'os, le vasculaire chez les femmes, et leur qualité de vie.

Or, c'est un traitement extrêmement agressif. Je pense que permettre l'option médrogestone, avec une surveillance, avec des praticiens et des patientes informés du risque, cela me semble légitime comme option complémentaire.

Mme le Dr DORET-DION.- Dans la mesure où il n'y a pas d'étude comparative entre la COLPRONE et le diénogest sur les effets secondaires ou la tolérance, est-ce que dans votre expérience vous voyez une différence de tolérance entre les deux ?

Mme le Dr DURANTEAU.- Je traite peu de femmes qui ont une endométriose, parce que ce sont des filières spécifiques et qui passent encore beaucoup par les chirurgiens actuellement. Je vous répondrai juste par le mécanisme physiopathologique. Le diénogest est un progestatif utilisé à beaucoup plus faible dose que la COLPRONE, et en termes de tolérance, la COLPRONE peut être plus efficace sur les symptômes de l'endométriose que le diénogest, parce qu'il bloque probablement un peu plus la fonction trope, et donc la fonction ovarienne. Si le diénogest n'est pas suffisamment efficace, il me semble légitime de proposer la médrogestone aux femmes avant de passer aux analogues du GnRH, qui bloquent complètement et nécessitent une supplémentation en œstrogènes, qui compliquent un peu le traitement.

Mme le Dr DORET-DION.- Oui, donc en deuxième ligne. D'accord, merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Madame Duranteau, pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(Mme le Dr Lise Duranteau quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Désolé pour ceux qui avaient levé la main.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais avoir des informations sur l'étude cas témoin qui a été faite, puisque j'ai l'impression que les témoins sont des témoins hospitalisés et qu'ils n'ont été appariés que sur l'âge et le département de résidence. Je me demandais s'il n'y avait pas des pathologies des témoins qui auraient pu intervenir sur la non-prise de ces molécules, notamment des femmes qui avaient des antécédents cardiovasculaires ou que sais-je. C'était une information, d'autant que l'expert a participé à la publication de cette étude.

M. le Pr COCHAT, Président.- Peut-être que le chef de projet a un élément de réponse.

Un chef de projet, pour la HAS.- Là-dessus, non.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu as raison.

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La deuxième chose, c'est que j'ai vu dans le dossier qu'il y avait une analyse en sous-groupes sur les femmes atteintes de neurofibromatose de type II et je ne voyais pas très bien pourquoi le risque était beaucoup plus élevé chez ces femmes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il y a un risque naturel de méningiome dans les neurofibromatoses de type II.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'accord. La dernière chose, c'était par rapport à la prévention et au suivi. Je ne suis pas sûre d'avoir bien compris si, en détectant précocement un méningiome dans le cadre du suivi qui serait recommandé pour les femmes qui prennent ce médicament, on sait que cela va régresser complètement lorsque c'est pris tôt. Est-ce qu'on a des informations là-dessus ou pas du tout ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans l'étude SNDS, il est écrit qu'à l'arrêt du traitement, les méningiomes disparaissent. Il y a un effet bénéfique à arrêter le traitement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, cela semble clair.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je serais prudent là-dessus, quand même. C'était quelques cas rapportés. Sur la réduction spontanée des méningiomes, je voudrais voir une série un peu plus importante quand même.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Elle a dit que c'était 10 sur 12 cas.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, et il faut voir ce qu'ils appellent la régression.

Mme le Dr DORET-DION.- Je crois qu'au-delà de la régression, c'est l'idée de ne pas favoriser la progression vers un méningiome symptomatique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On est bien d'accord, j'entends bien cela. Je suis tout à fait d'accord.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais poser une question à l'expert dans l'indication des fibromes, parce qu'il me semble qu'on avait déjà eu dans le passé des discussions sur le traitement des fibromes, et il me semble que Dominique Luton avait insisté fortement sur le fait que c'était une prescription assez française de donner des progestatifs dans le fibrome et que finalement, l'efficacité n'était pas démontrée. Du coup, si cela est avéré, est-ce que la balance bénéfice/risque reste favorable dans cette indication précise ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Les saignements liés aux fibromes, tu veux dire ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui.

Mme le Dr DORET-DION.- Je pense que c'est pour cela qu'elle a été restreinte au traitement préopératoire dans l'idée de limiter les complications pendant la chirurgie, et pas dans une idée thérapeutique sur les fibromes, en fait.

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

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, pour chlormadinone et nomégestrol, on a limité au traitement préopératoire des fibromes donc c'est plus restreint que l'indication d'AMM.

Mme le Dr DORET-DION.- Ça, c'est démontré, pour le coup.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est important.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je voulais savoir si une IRM était préconisée ou faite systématiquement au bout d'un certain temps de traitement, ou si on attend que les patientes ressentent certains symptômes.

Mme le Dr DORET-DION.- Non, c'est du systématique dans les nouvelles recommandations. C'est-à-dire que c'est à l'initiation du traitement, puis à 1 an, puis cela s'espace. Je n'ai plus l'espacement en tête. Ensuite, c'est en cas de survenue de symptômes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois que sur ce sujet, c'est important parce que les méningiomes se développent souvent de façon asymptomatique, parce que ce sont des tumeurs bénignes, qu'il y a une adaptation de l'environnement cérébral et les symptômes commencent d'apparaître quand cela commence à décompenser, donc la surveillance IRM est absolument indispensable avant que cela devienne symptomatique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote. L'idée qui a été amenée par la discussion et que le Bureau suit est l'alignement sur la chlormadinone, c'est-à-dire pas d'ISP, un SMR important, une ASMR V dans les indications où il reste indiqué en première intention, c'est-à-dire les traitements préopératoires des saignements liés au fibrome, l'endométriose et les douleurs mammaires sévères avec un SMR insuffisant dans les autres indications.

Maintenant, j'ai bien compris, Muriel, ce que tu avais dit sur le positionnement dans la stratégie en deuxième intention, mais est-ce que ce serait en deuxième intention sur les trois indications ?

Mme le Dr DORET-DION.- Non, sur l'endométriose parce que pour le coup, sur l'endométriose, on a un traitement de première intention, donc il faudrait que ce soit après échec du diénogest, du traitement de première intention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Que disent les recommandations là-dessus ?

Mme le Dr DORET-DION.- Elles ne précisent pas pour l'instant, d'autant plus que comme l'a dit l'experte, les recommandations datent de 2017, où le diénogest venait juste d'arriver. Les recommandations, que ce soit les recommandations françaises ou européennes, ce sont les progestatifs, et on ne précise pas du tout la catégorie des progestatifs. C'est normal, puisqu'en fait, il n'y a aucune étude comparative d'aucun des progestatifs entre eux, donc c'est une vraie difficulté.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais en même temps, quand tu lui as posé la question, elle a bien dit qu'on n'avait pas de données sur le risque de méningiome avec le diénogest.

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

Mme le Dr DORET-DION.- Oui parce qu'il est trop récent.

M. le Pr COCHAT, Président.- Voilà, donc il est difficile de les positionner l'un par rapport à l'autre, puisqu'on raisonne essentiellement en pharmacovigilance et qu'on n'a pas de comparaison directe, ni indirecte, entre les deux.

Mme le Dr DORET-DION.- De toute façon, elle l'a dit clairement, les praticiens ont switché complètement pour le diénogest depuis qu'il est arrivé. Cela ne va pas changer les choses de le laisser en première intention. La même question se poserait pour les autres, en fait, ceux que vous avez déjà qualifiés. C'est la difficulté. Je suis d'accord.

M. le Pr COCHAT, Président.- Est-ce qu'on n'en resterait pas à un terme plus générique en sachant que chaque praticien prescrira en tenant compte de ce risque ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela peut être inscrit dans la stratégie, en sachant que si on fait ainsi pour celui-là, il faut revoir les autres.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, d'une part, et puis d'autre part encore une fois, on n'a pas de données sur le diénogest, on n'a pas de données épidémiologiques sur le méningiome. Je ne suis pas hyper à l'aise non plus parce que cette hiérarchie, on la fait en fonction du risque de méningiome, on est bien d'accord. Vis-à-vis de cela, autant on a un positionnement de COLPRONE par rapport aux autres, autant on n'a pas diénogest.

Mme le Dr DORET-DION.- Oui, mais en même temps diénogest est là depuis 5 ans, et tout le monde a le risque de méningiome bien en tête sur cette période, et il n'y a pas non plus eu de remontée massive de cas sur les surveillances, alors que c'est demandé. Nous n'avons pas les données formelles, mais en tout cas, avec le suivi pour l'instant, vu la masse de patientes traitées, on peut être plutôt rassuré, disons. On est d'accord qu'il n'y a pas d'étude.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je t'avoue que j'entends bien, mais cela m'ennuie un peu, d'une part parce qu'il n'y a pas de recommandations, et d'autre part parce que nous n'avons pas de données épidémiologiques. Cela m'ennuie de le positionner comme cela. J'entends bien et je suis tenté de le faire, mais je ne sais pas si c'est bien une pratique evidence based.

Mme le Dr DORET-DION.- En tout cas, vu que les autres ont été revus, je pense qu'il est difficile aujourd'hui de faire différemment, mais peut-être que dans quelque temps, il faudra se reposer la question.

Mme MASIA, pour la HAS.- Nous vous proposons de voter l'alignement ou non aux conclusions de chlormadinone**.**

M. le Pr COCHAT, Président.- Et un SMR insuffisant dans les indications qui ne sont pas les trois que j'ai citées.

Mme MASIA, pour la HAS.- Oui, pour lesquelles l'ANSM n'a pas identifié de justification pour le traitement en première intention.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai juste un point de détail. Est-ce que nous avions voté l'ISP pour les autres ou pas ?

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

Un chef de projet, pour la HAS.- Là, ils demandaient un ISP dans une indication, la ménopause.

Mme le Dr DORET-DION.- Que je ne comprends pas vraiment sincèrement, parce qu'en plus, c'est là où l'on est en SMR insuffisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Je pense qu'il n'y a pas d'argument pour un ISP.

Mme MASIA, pour la HAS.- Si nous alignons en SMR insuffisant, nous répondons indirectement à l'ISP.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, j'entends bien, mais pour les autres produits sur lesquels nous alignons, est-ce que dans l'alignement sur la partie non SMR insuffisant, nous nous étions prononcés sur l'ISP ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous avions revu le SMR.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas quand c'était, parce que c'est récent que nous votions l'ISP systématiquement.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était en juillet 2023.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- En tout cas, nous n'avions pas donné d'ISP à l'époque. Si vous aligniez, c'est que vous ne donnez pas d'ISP.

Mme MASIA, pour la HAS.- Nous avions indiqué « pas d'ISP » pour chlormadinone.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Vous avez voté à l'unanimité pour un alignement sur les conclusions de chlormadinone.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pouvons-nous l'adopter sur table ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, nous l'adoptons en janvier.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, donc nous attendons un peu, nous ne faisons pas une adoption sur table.

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