

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

acétate de chlormadinone

**CHLORMADINONE
VIATRIS 5 mg et 10 mg,**

comprimé

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 12 juillet 2023

- Gynécologie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement « lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale (quel que soit l'âge) dans :

- les mastodynies sévères associées à une mastopathie,
- les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes uniquement en situation préopératoire,
- l'endométriose. »

Avis défavorable au remboursement dans :

- « les troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie autre que sévère associée à une mastopathie),
- les ménorragies des fibromes en dehors de situation préopératoire,
- le cycle artificiel en association avec un estrogène,
- la dysménorrhée. »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Selon les recommandations de l'ANSM de 2021, le traitement devra être le plus court possible ET le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, le traitement par CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) doit être limité à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte. Cette spécialité doit être réservée aux femmes en âge de procréer, la période de la ménopause étant considérée comme la plus à risque de survenue de méningiome.

Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes

CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) est un traitement de seconde intention lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont

contre-indiquées et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale. Dans les ménorragies du fibrome, CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) a une place uniquement en situation préopératoire. Une limitation de la durée de prescription de ce progestatif en prévision d'une intervention est nécessaire car une augmentation de la croissance des fibromes, voire une augmentation des saignements ont été observés sous progestatifs.

Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...)

CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) est un traitement de seconde intention uniquement dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées, et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale.

Dans les autres situations, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Endométriose

CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) est un traitement de recours lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées, et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale.

Dysménorrhée

Il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la dysménorrhée pour l'acétate de chlormadinone.

Chez la femme ménopausée : cycle artificiel en association avec un estrogène.

Il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour l'acétate de chlormadinone en association à un estrogène dans le cadre du traitement hormonal substitutif de la femme ménopausée. Le risque de méningiome augmente significativement avec l'âge. La période de la ménopause est donc considérée comme la plus à risque.

Service médical rendu (SMR)

IMPORTANT uniquement dans les indications :

« lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale (quel que soit l'âge) dans :

- les mastodynies sévères associées à une mastopathie,
- les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes uniquement en situation préopératoire,
- l'endométriose. »

INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponibles dans :

- « les troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie autre que sévère associée à une mastopathie),
- les ménorragies des fibromes en dehors de situation préopératoire,
- le cycle artificiel en association avec un estrogène,
- la dysménorrhée. »

Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Population cible	La population cible est estimée à 27 000 patientes.
Demande de données	Sans objet
Recommandations particulières	La Commission rappelle : – l'importance de la bonne information des patientes et des professionnels de santé quant aux risques de méningiomes concernant les mesures à prendre pour les éviter, leur détection et leur prise en charge. Le renouvellement annuel de l'attestation d'information cosigné par la patiente et le médecin doit être respecté pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, le pharmacien devant s'assurer de la co-signature pour délivrer le médicament. – la nécessité d'effectuer toute prescription de spécialité à base d'acétate de nomégestrol en respectant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), notamment concernant la recherche de méningiomes avant de débiter le traitement et régulièrement en cours de traitement. – la nécessité d'arrêter définitivement le traitement en cas de découverte d'un méningiome. – En raison du risque de méningiome, au-delà de la première année de traitement, CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) doit être prescrit et dispensé sous réserve du recueil de l'attestation d'information de la patiente qui devra être renouvelée une fois par an. L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes. En conséquence, la Commission recommande que la prescription initiale et l'évaluation annuelle de la pertinence de poursuivre ou non le traitement par CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) soit réservée aux médecins spécialisés en gynécologie médicale, gynécologie obstétricale, endocrinologie.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	20
5.3.1 Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...)	20
5.3.2 Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes	21
5.3.3 Endométriose	22
5.3.4 Cycle artificiel en association avec un estrogène	23
5.3.5 Dysménorrhée	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	24
5.7 Autres recommandations de la Commission	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation
Précisions	Il s'agit d'une réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence en raison d'un risque identifié de méningiome avec l'acétate de chlormadinone. Suite au risque identifié de méningiome avec l'acétate de cyprotérone, dans son avis de réévaluation en date du 7 octobre 2020 relatif à la spécialité ANDROCUR, la Commission avait souhaité être destinataire de l'ensemble des données disponibles relatives à LUTERAN (acétate de chlormadinone) et LUTENYL (acétate de nomégestrol) ¹ , spécialités à base de progestatifs de synthèse pour lesquels un risque de méningiome avait également été identifié. La spécialité princeps LUTERAN (acétate de chlormadinone) n'ayant plus d'AMM valide, il a été demandé à 3 laboratoires exploitants de génériques de chlormadinone de soumettre un dossier de réévaluation. Seul le laboratoire VIATRIS SANTE a procédé à ce dépôt ² .
DCI (code ATC) Présentations concernées	acétate de chlormadinone (G03DB06) CHLORMADINONE VIATRIS 5 mg, comprimé – plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 34009 363 279 8 6) ³ CHLORMADINONE VIATRIS 10 mg, comprimé – plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 12 comprimé(s) (CIP : 34009 366 474 6 6) ³
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	VIATRIS SANTE (Exploitant)
Indications concernées par l'évaluation	Indications de l'AMM : – « Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...) » – Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes. – Endométriose. – Cycle artificiel en association avec un estrogène. – Dysménorrhée ».
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	CHLORMADINONE VIATRIS 5 mg, comprimé Date initiale (procédure nationale) : 24 novembre 2003 CHLORMADINONE VIATRIS 10 mg, comprimé Date initiale (procédure nationale) : 08 octobre 2004 Date des rectificatifs et teneur : 31 mai 2021 : mise à jour des informations sur le produit en raison d'un risque d'effets indésirables tels que le méningiome et l'introduction de nouvelles conditions de prescription et de délivrance 12/12/2022 : changements dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice visant à mettre en œuvre les conclusions d'une

¹ Les spécialités à base d'acétate de nomégestrol font l'objet d'un avis de réévaluation séparé.

² Les AMM de CHLORMADINONE TEVA sont abrogées depuis le 26 mai 2023.

³ Conformément à l'article L.5124-6 du Code de la Santé Publique, le laboratoire a informé l'ANSM de sa décision d'en arrêter la commercialisation, en France.

	procédure de saisine de l'Union - Le médicament entre dans le champ couvert par la procédure (EMA/PRAC/241273/2022 – Article 31).
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Pour toute antériorité de traitement inférieure à 1 an, la prescription nécessite la mention « traitement inférieur à 1 an » sur l'ordonnance ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de cette mention. Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, la prescription nécessite la signature annuelle par le médecin et la patiente d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que l'attestation a été co-signée.
Posologie dans l'indication évaluée	En raison du risque de méningiome, au-delà de la première année de traitement, CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone), comprimé doit être prescrit et dispensé sous réserve du recueil de l'attestation d'information de la patiente qui devra être renouvelée une fois par an. L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, le traitement par CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone), comprimé doit être limité à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	L'acétate de chlormadinone est un progestatif de synthèse.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, les spécialités CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) ne sont commercialisées qu'en France.
Rappel des évaluations précédentes	Pour information, la Commission a évalué la spécialité princeps LUTERAN (acétate de chlormadinone)⁴ aux dates suivantes : – Avis du 6 septembre 2000 de réévaluation du Service Médical Rendu par LUTERAN 10 mg dans l'indication cycle artificiel en association avec un estrogène – Avis du 30 novembre 2005 de renouvellement d'inscription – Avis du 27 janvier 2010 de renouvellement d'inscription – Avis du 28 mai 2014 de réévaluation du Service Médical Rendu de l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause à la demande de la Commission – Avis de renouvellement d'inscription du 3 février 2016 : SMR important dans les indications : – Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...) – Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes – Endométriose – Dysménorrhée

⁴ La spécialité princeps LUTERAN (acétate de chlormadinone) n'a plus d'AMM valide.

	– Cycle artificiel en association avec un estrogène » chez les femmes ménopausées non hystérectomisées et dans les limites définies pour l'utilisation des traitements estrogéniques auxquels elle est associée, lorsque ces spécialités sont utilisées selon les préconisations de la Commission.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 12 juillet 2023. – Contribution de parties prenantes : non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les progestatifs sont indiqués dans diverses situations incluant la correction des troubles des règles, la protection de l'endomètre et les pathologies estrogénodépendantes.

Hormis les troubles du cycle, les manifestations de l'hyperestrogénie sont fréquentes telles que les ménométrorragies, les mastodynies et mastopathies bénignes, l'hyperplasie endométriale ou le développement de fibromes utérins.

Le syndrome prémenstruel (SPM) est un ensemble de manifestations bénignes pouvant intéresser tous les appareils, et dont le seul point commun est leur caractère cyclique, apparaissant dans les jours qui précèdent les règles pour disparaître au début ou au cours de la menstruation. Il existe 3 principaux signes : mammaires (au minimum une simple mastodynie mais les seins peuvent être réellement douloureux et tendus), abdomino-pelviens (ballonnement abdominal plus ou moins prononcé, toujours gênant, souvent associé à un trouble du transit avec parfois une prise de poids de 3–4 kg), psychiques (irritabilité, anxiété, syndrome dépressif).

Les dysménorrhées, qu'elles soient primaires ou secondaires, essentielles comme c'est souvent le cas dans le 1^{er} groupe, ou organiques, comme dans le second, sont des douleurs abdomino-pelviennes cycliques, rythmées par les règles, survenant juste avant leur début, durant le plus souvent un jour ou deux, parfois jusqu'après les règles, et allant alors en crescendo⁵. Ces souffrances, très variables d'intensité, allant de la simple gêne à la douleur paroxystique aiguë, sont spécifiques de l'apparition du flux menstruel.

Les symptômes de la périménopause, conséquence de l'insuffisance lutéale, consistent en une alternance de cycles courts et longs avec une irrégularité des règles associée avec un syndrome d'hyperestrogénie ou syndrome prémenstruel (SPM)⁶.

Chez la femme ménopausée, l'arrêt des sécrétions hormonales endogènes (progestérone et œstrogène) est responsable de troubles à court, moyen et long terme. Parmi les pathologies dont l'incidence augmente après la ménopause, l'ostéoporose post-ménopausique et les maladies cardiovasculaires sont les plus emblématiques⁷. Les troubles climatériques incluent les bouffées vasomotrices (BVM) et

⁵ CNGOF. Les dysménorrhées et leur traitement médical. Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale – volume 2005 publié le 30.11.2005.

⁶ Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 1495-501

⁷ Les femmes ménopausées : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi (Texte court). Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie Volume 49, Issue 5, May 2021, Pages 305-317.

les sueurs nocturnes, les troubles du sommeil, les troubles de l'humeur, les douleurs ostéoarticulaires et le syndrome génito-urinaire de la ménopause.

Les ménorragies sont des hémorragies génitales hautes contemporaines des règles⁸. Ce sont des anomalies du cycle menstruel par augmentation de la durée ou de l'abondance des règles. Les métrorragies sont des hémorragies génitales hautes survenant en dehors des règles. Les fibromes utérins (ou myomes ou léiomyomes) sont des tumeurs mésenchymateuses bénignes monoclonales de l'utérus issues des cellules musculaires lisses. Il s'agit de la tumeur bénigne la plus fréquente chez la femme en âge de procréer. Les ménorragies représentent le symptôme le plus fréquemment associé aux myomes utérins.

L'endométriose est définie par la présence de glandes ou de stroma endométrial en dehors de l'utérus. En raison de cette définition histologique, la prévalence de l'endométriose est difficile à estimer en population générale⁹. L'âge moyen au diagnostic est de 27 ans, mais l'endométriose peut apparaître également à l'adolescence¹⁰.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Ces diverses situations peuvent entraîner une altération de la qualité de vie. Les hémorragies fonctionnelles et ménorragies peuvent entraîner une anémie ferriprive parfois sévère. La présence de fibrome peut être asymptomatique ou associée à des saignements menstruels importants et/ou prolongés, des sensations douloureuses, de la fatigue, voire une anémie.

Dans l'endométriose, différents organes peuvent être touchés. La maladie peut être asymptomatique, mais dans certains cas, elle provoque des douleurs fortes (notamment au moment des règles) et/ou une infertilité¹⁰. Les principaux symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose sont :

- les dysménorrhées intenses ;
- des dyspareunies profondes ;
- les douleurs à la défécation à recrudescence cataméniale ;
- les signes fonctionnels urinaires à recrudescence cataméniale ;
- l'infertilité¹¹.

Épidémiologie

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible. L'endométriose affecterait environ 10 % des femmes. Le nombre de femme souffrant de douleurs pelviennes chroniques s'élève à 40%¹⁰.

2.2 Prise en charge actuelle

La séquence progestative consiste à prescrire un progestatif soit du 16^e au 25^e jour du cycle, pour régulariser les cycles, soit pendant 20 à 21 jours consécutifs (classiquement du 5^e au 25^e jour du cycle), ce qui permet de renforcer l'activité antigonadotrope.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'acide méfénamique (PONSTYL), l'acide tiaprofénique (SURGAM et ses génériques), le flurbiprofène (ANTADYS, CEBUTID), l'ibuprofène (BRUFEN),

⁸ Prise en charge des ménorragies : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 50 (2022) 345–373.

⁹ Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'Endométriose. 2017.

¹⁰ INSERM. L'Endométriose. Available at: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/endometriose>. (Accessed: 1st August 2019)

¹¹ HAS. Prise en charge de l'Endométriose - fiche synthèse. 2017

le naproxène (APRANAX, NAPROSYNE et leurs génériques) ont une AMM dans le « traitement des dysménorrhées, après recherche étiologique. »

En cas de myome utérin asymptomatique, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical¹². À l'exception des myomes sous-muqueux symptomatiques qui relèvent en première intention d'une prise en charge chirurgicale, le traitement de 1ère intention du myome avec douleur ou saignements, est à visée symptomatique. Aucun traitement médical des symptômes associés aux fibromes n'est efficace sur la disparition des myomes.

La prescription d'un traitement progestatif vise à réduire les ménométrorragies en diminuant l'hyperplasie endométriale associée aux myomes. Trois spécialités progestatives sont indiquées dans le traitement des hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : COLPRONE (médrogestone), LUTENYL (acétate de nomégestrol), LUTERAN (acétate de chlormadinone). RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est une alternative thérapeutique dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer. Le dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel (MIRENA ou DONASERT) est indiqué dans les ménorragies fonctionnelles, après recherche et élimination de causes organiques décelables. Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel est contre-indiqué en cas d'anomalies congénitales ou acquises de l'utérus, y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine. Les spécialités EXACYL et SPOTOF, à base d'acide tranexamique, sont indiquées dans les accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans les ménorragies et métrorragies secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus. L'acide méfénamique (PONSTYL) est indiqué dans les ménorragies fonctionnelles restant inexplicables après enquête étiologique systématique et les dysménorrhées après recherche étiologique. Selon le CNGOF, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent entraîner une réduction des ménorragies mais avec une moindre efficacité que l'acide tranexamique ou le DIU au lévonorgestrel. Ils sont efficaces en cas de douleurs liées à la nécrobiose aseptique d'un myome. La prescription d'un traitement par AINS peut être proposée pour traiter les symptômes des myomes. Les traitements non médicamenteux sont envisagés en cas d'échec des traitements médicamenteux. Trois spécialités à base d'agonistes de la GnRH, GONAPEPTYL (triptoréline), DECAPEPTYL (triptoréline) et ENANTONE (leuproréline), ont l'AMM dans le traitement préopératoire des fibromes utérins pour en diminuer la taille et/ou corriger l'anémie. Leur utilisation est réservée aux cas sévères sur une courte durée (3 à 6 mois selon la spécialité) avant une chirurgie programmée en raison de leur profil de tolérance et de leur effet sur la densité minérale osseuse. En cas de ménorragies, les progestatifs font partie des traitements médicaux indiqués chez les femmes ayant un désir de grossesse car ils sont les seuls à conserver leur possibilité de procréation.

La prise en charge des symptômes de la périménopause est réalisée par les progestatifs. Le traitement de la symptomatologie climatérique de la femme ménopausée repose principalement sur l'estrogénothérapie. L'estrogénothérapie chez la femme non hystérectomisée est en général associée pendant au moins 12 jours à un progestatif car sans cette association elle expose au risque d'hyperplasie endométriale, voire de cancer de l'endomètre.

Les recommandations récentes (2021) du GEMVI/CNGOF¹³ sur le traitement hormonal de la ménopause (THM) indiquent qu'il est recommandé de privilégier le 17bêta-estradiol ou le valérate d'estradiol associés à la progestérone micronisée ou la dydrogestérone au moins 12 jours par mois (grade B). Chez la femme hystérectomisée, il est recommandé d'utiliser l'estradiol ou le valérate d'estradiol seul, sans progestérone ou progestatif associé (grade B).

¹² CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique Actualisation de la prise en charge des myomes. 7 décembre 2011.

¹³ Trémollières et al. Les femmes ménopausées : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVI (Texte court) Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, 2021 ; 49 : 305-17.

L'endométriose nécessite une prise en charge lorsqu'elle a un retentissement fonctionnel (douleur, infertilité) ou lorsqu'elle entraîne une altération du fonctionnement d'un organe. Le choix du traitement doit être guidé par les contre-indications, les effets indésirables potentiels, les traitements antérieurs et l'avis de la patiente¹¹. Les traitements hormonaux en première intention dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse sont la contraception par oestroprogestatifs et les progestatifs tel que le SIU au LNG à 52 mg (système intra-utérin au lévonorgestrel). Les traitements hormonaux de deuxième intention sont la contraception microprogestative orale au désogestrel, l'implant à l'étonogestrel, les GnRHa en association à une add-back thérapie, le diénogest. Le choix entre traitement médical et chirurgical est guidé par les attentes de la femme, le souhait de grossesse, l'efficacité et les effets indésirables des traitements, l'intensité et la caractérisation de la douleur, et la sévérité et la localisation de l'endométriose.

Les recommandations de l'ANSM mises à jour en 2021 précisent les conditions de prescription de l'acétate de chlormadinone au regard de son rapport bénéfice-risque et la conduite à tenir.

Figure 1 : Recommandations ANSM de 2021 sur l'utilisation de l'acétate de nomégestrol et l'acétate de chlormadinone

	ACÉTATE DE NOMÉGESTROL 5 MG (Lutényl et génériques)	ACÉTATE DE CHLORMADINONE 5 ET 10 MG (Lutéran et génériques)
Indications avec rapport bénéfice/risque favorable <i>Chez la femme en âge de procréer après échec ou contre-indication des alternatives thérapeutiques</i>	• Hémorragies fonctionnelles • Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire • Mastopathie sévère	• Endométriose • Hémorragies fonctionnelles • Ménorragies liées aux Fibromes en pré-opératoire • Mastopathie sévère
	Le traitement devra être le plus court possible ET Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an	
Situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est considéré comme défavorable	• Ménopause, cycle artificiel en association avec un oestrogène • Irrégularités du cycle • Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles) • Mastodynies non sévères • Contraception (sans facteur de risque cardiovasculaire associé)	
	UTILISATIONS À PROSCRIRE Existence d'alternatives thérapeutiques	

Source : ANSM, Mars 2021

Le rapport bénéfice/risque de l'acétate de chlormadinone au dosage de 5 mg et 10 mg est considéré **DEFAVORABLE** dans les indications :

- ménopause, cycle artificiel en association avec un œstrogène
- irrégularités du cycle
- syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles)
- mastodynies non sévères
- contraception (sans facteur de risque cardiovasculaire associé)¹⁴

Le rapport bénéfice/risque de l'acétate de chlormadinone au dosage de 5 mg et 10 mg est considéré **FAVORABLE** uniquement chez la femme en âge de procréer lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées dans les indications :

- endométriose
- hémorragies fonctionnelles
- ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire

¹⁴ Indication hors AMM de l'acétate de chlormadinone.

- mastopathie sévère

Le traitement devra être le plus court possible ET le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Progestatif				
VISANNE 2 mg, comprimé (diénogest) BAYER SANTE + génériques	Traitement de l'endométriose.	17/11/2010	IMPORTANT	V
DUPHASTON 10 mg, comprimé pelli- culé (dydrogestérone) VIATRIS MEDICAL	Troubles des règles : - irrégularités menstruelles post-pubertaires ou pré-ménopausiques, - aménorrhées secondaires en dehors de la grossesse et après bilan, - oménoétrorragies. Douleurs génitales : syndrome prémenstruel, dysménorrhée. Endométriose. Stérilité par insuffisance lutéale. Ménopause confirmée (cycle artificiel en asso- ciation avec un estrogène). Mastopathies bénignes.	03/02/2016	IMPORTANT	-
COLPRONE 5 mg, comprimé (médrogestérone) BIODIM	Troubles liés à une insuffisance en progesté- rone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...) Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes. Endométriose. Cycle artificiel en association avec un estro- gène. Dysménorrhée.	03/02/2016	IMPORTANT	-
LUTENYL 3,75 mg, comprimé LUTENYL 5 mg, comprimé sécable + génériques (nomégestrol) THERAMEX	LUTENYL 3,75 mg (nomégestrol) En association à un estrogène dans le cadre d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS), chez des femmes ménopausées et non hysté- rectomisées. L'utilisation de LUTENYL 3,75 mg comprimé dans les indications susmentionnées est limitée aux situations où d'autres interventions sont considérées comme inappropriées. LUTENYL 5 mg (nomégestrol) Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion	03/02/2016	IMPORTANT	-

	progestéronique insuffisante ou absente, notamment : – les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique); – les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes; – les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques. Chez la femme ménopausée : cycles artificiels en association avec un estrogène.			
UTROGESTAN 100 mg, capsule molle orale ou vaginale + génériques UTROGESTAN 200 mg, capsule molle orale ou vaginale +génériques (progestérone) BESINS INTERNATIONAL	Voie orale Troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier : – syndrome prémenstruel, – irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation, – mastopathies bénignes, – préménopause, – traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique). Voie vaginale – substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes), – supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV), – supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire notamment par dysovulation, – en cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12^{ème} semaine de grossesse. Dans toutes les autres indications de la progestérone, la voie vaginale représente une alternative à la voie orale en cas : d'effets secondaires dus à la progestérone (sommolence après absorption par voie orale).	11/05/2016	IMPORTANT sauf dans l'indication « en cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12^{ème} semaine de grossesse » où il est INSUFFISANT	-

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer de médicaments ayant une efficacité dans les troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique, dysménorrhée, hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes, endométriose, cycle artificiel en association avec un estrogène, bien tolérés notamment à long terme et améliorant la qualité de vie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Il n'a pas été fourni de nouvelle étude clinique pertinente avec l'acétate de chlormadinone. Les données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont l'actualisation des données de tolérance.

Par ailleurs, le rapport de l'étude EPI-PHARE¹⁵, étude pharmaco-épidémiologique sur une cohorte française réalisée à partir du système national des données de santé (SNDS), avait pour objectif d'évaluer en vie réelle le risque de méningiome associé à l'utilisation prolongée d'acétate de chlormadinone chez les femmes (cf paragraphe 3.4 données d'utilisation).

Il est à noter qu'un travail de réévaluation du rapport bénéfice/risque par indication /ou utilisation hors AMM a été effectué par les représentants des sociétés savantes de gynécologie (CNEGM : Collège National des Enseignants de Gynécologie Médicale ; CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français ; FNCGM : Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale ; PGR : Centre de référence des pathologies Gynécologiques Rares)³⁴. Ce travail, reposant sur des références bibliographiques, a conduit à recommander les médicaments à base d'acétate de chlormadinone dans des indications restreintes.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Sans objet.

3.3 Profil de tolérance

Éléments de contexte

Pour rappel, en 2014, la Commission de la Transparence avait procédé à une réévaluation du service médical rendu des traitements hormonaux de la ménopause, et notamment leur tolérance à long terme, en se fondant sur les données de la littérature publiées depuis le point d'information de l'Afssaps¹⁶ diffusé en février 2008¹⁷. Les tumeurs du système nerveux central faisaient partie des risques évalués. L'évaluation concluait que des études de niveaux de preuve 2 et 3 (dont des analyses WHI étudiant comme variable d'intérêt un type de cancer non spécifié dans les variables d'intérêt prévues dans le protocole) ont étudié le risque d'autres cancers associés à l'utilisation de THM. Les données étaient insuffisantes ou de niveau de preuve trop limité pour pouvoir conclure.

En 2019, un risque de méningiome avait été identifié avec la prise d'acétate de cyprotérone^{18,19,20} dérivé de la progestérone ayant des propriétés antiandrogéniques, ce qui avait donné lieu, en 2020, à

¹⁵ EPI-PHARE. Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM. Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. Rapport final. Avril 2021.

¹⁶ Devenue ANSM.

¹⁷ Afssaps. Traitement hormonal de la ménopause (THM). Point d'information. Février 2008

¹⁸ ANSM. Acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques) et risque de méningiome : publication du rapport complet de l'étude de pharmaco-épidémiologie. Publié le 09/07/2019 – Mis à jour le 30/10/2020

¹⁹ Weill A, Nguyen P, Labidi M, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. BMJ 2021;372:n37. doi:10.1136/bmj.n37.

²⁰ Weill A, Cadier B, Nguyen P, et al. Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyproterone et risque de méningiome chez la femme - Etude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS - Rapport Epi-Phare. 2019; 106

une réévaluation par la Commission de la Transparence de la spécialité ANDROCUR (acétate de cyprotérone) dans ses indications de l'AMM, à savoir l'hirsutisme et le cancer de la prostate²¹.

En février 2019^{22,23}, l'ANSM informait les professionnels de santé que des données de pharmacovigilance mettaient en évidence des cas de méningiomes associés à l'utilisation d'acétate de chlormadinone (LUTERAN²⁴ et génériques) ou d'acétate de nomégestrol (LUTENYL et génériques) à des doses thérapeutiques.

Suite à la publication des données du groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM/CNAM EPIPHARE concernant le risque de méningiome identifié avec les spécialités à base de nomégestrol et de chlormadinone, en juin 2021, l'ANSM a restreint leurs indications, assorti leur utilisation d'une surveillance par imagerie médicale, et modifié leurs conditions de prescription et de délivrance. En septembre 2021, l'ANSM a saisi le PRAC, ce qui a déclenché une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque selon l'article 31 de la Directive 2001/83/EC et la publication d'une décision CE en date du 28 octobre 2022 maintenant, dans son rapport d'évaluation²⁵ et ses conclusions scientifiques²⁶, un rapport bénéfice/risque favorable pour ces AMM sous réserve de modifications apportées à leur information produit et notamment la restriction de leur utilisation aux situations dans lesquelles d'autres traitements sont considérés comme inadaptés. L'ANSM avait émis une opinion divergente aux conclusions de cette réévaluation européenne²⁷. En novembre 2022, l'ANSM a informé les professionnels de santé des conclusions de cette procédure européenne de réévaluation tout en maintenant ses recommandations locales émises dès janvier 2021 quant au rapport bénéfice/risque, aux conditions de prescription/délivrance et de suivi par imagerie cérébrale de ces spécialités²⁸ non retenues dans le cadre de la réévaluation européenne.

Données du PSUR

Le dernier PSUR disponible couvre la période allant du 01/02/2016 au 30/11/2021. En cumulé, jusqu'au 30/11/2021, l'exposition aux spécialités contenant de l'acétate de chlormadinone est estimée à environ 669 690 femme-années. Sur la période cumulée du 01/02/2016 au 30/11/2021, il a été rapporté 104 notifications spontanées, dont 1 cas grave non fatal de méningiome et 1 cas grave non fatal de cytolyse hépatique. Il a été décidé de clôturer le suivi rapproché des événements thromboemboliques. Il a été identifié les risques importants suivants dans l'information de référence de la chlormadinone : atteinte hépatique, méningiome, aggravation des dépressions endogènes / état dépressif et suicidaire.

Données du RCP

Le résumé des caractéristiques du produit de CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) a été actualisé en mai 2021 en ajoutant notamment dans la section concernant les effets indésirables des informations sur la survenue de cas de méningiomes en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs mois à plusieurs années). L'acétate de chlormadinone est

²¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence ANDROCUR. 7/10/2020.

²² ANSM. DPHC. Février 2019.

²³ ANSM. Luteran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de nomégestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés. Publié le 07/02/2019 – Mis à jour le 13/10/2020. <https://ansm.sante.fr/actualites/luteran-acetate-de-chlormadinone-et-lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapportes>

²⁴ Cette spécialité de référence n'a plus d'AMM valide en France, seuls les génériques ont une AMM valide.

²⁵ [Art 31PhV - Nomegestrol-Chlormadinone - EMEA-H-A-31-1510 - assessment report \(europa.eu\)](#)

²⁶ [Art 31PhV - Nomegestrol-Chlormadinone - EMEA-H-A-31-1510 - Annex II \(europa.eu\)](#)

²⁷ [Art 31PhV - Nomegestrol-Chlormadinone - EMEA-H-A-31-1510 - divergent positions to CHMP opinion \(europa.eu\)](#)

²⁸ ANSM DHPC Novembre 2022

contre-indiqué chez les patientes présentant un méningiome ou des antécédents de méningiome. Des mises en garde spéciales encadrent le risque d'événements thromboemboliques ; des cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés chez des patientes recevant un traitement par chlormadinone administré par voie orale en monothérapie.

3.4 Données d'utilisation

→ Etude épidémiologique du GIS EPI-PHARE

L'objectif principal de l'étude EPI-PHARE¹⁵ était d'évaluer en vie réelle le risque de méningiome associé à l'utilisation prolongée chez les femmes de l'acétate de chlormadinone, progestatif de synthèse qui possède une activité progestative puissante aux dosages de 2 mg, 5 mg ou 10 mg.

Le schéma d'étude était une cohorte de type « exposé/non exposé » réalisée à partir du système national des données de santé (SNDS) en particulier les données de consommation interrégimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). L'étude compare la fréquence de survenue d'un ou plusieurs méningiomes traités (événement d'intérêt) chez les femmes âgées de 10 à 70 ans exposées à l'acétate de chlormadinone et chez celles ayant arrêté prématurément la prise d'acétate de chlormadinone et ayant ainsi été très faiblement exposées.

Les femmes ont été considérées comme « exposées » si elles ont eu une première délivrance d'acétate de chlormadinone entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2017 et ont reçu une dose cumulée supérieure à 360 milligrammes d'acétate de chlormadinone (soit au moins 4 boîtes pour le conditionnement de 12 comprimés à 10 mg) au cours des six premiers mois ayant suivi cette première délivrance.

L'étude incluait une cohorte principale de femmes ayant débuté le traitement par l'acétate de chlormadinone entre 2007 et 2017 avec un suivi jusqu'à la fin de l'année 2018. Dans des conditions épidémiologiques optimales (nouveaux utilisateurs incidents avec des doses cumulées connues au fil du temps), les auteurs ont testé l'hypothèse d'une association entre l'exposition et le risque de méningiome, et évalué une possible relation dose-effet. Ils ont également analysé une population de femmes qui utilisaient déjà de l'acétate de chlormadinone en 2006, et ont suivi cette cohorte jusqu'à la fin de l'année 2018. Sur la base de l'hypothèse d'une association causale, les auteurs ont utilisé cette population pour définir les caractéristiques des méningiomes liés à l'acétate de chlormadinone et le nombre de méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie qui étaient attribuables à l'utilisation d'acétate de chlormadinone.

Toutes les participantes ont été suivies jusqu'au 31 décembre 2018 (date de fin d'étude) au plus tard.

Description de la population de l'étude

L'instauration d'acétate de chlormadinone entre le 1^{er} janvier 2007 et 31 décembre 2017 a concerné 1 057 392 patientes. Après exclusion des patientes de moins de 10 ans (n=1 433) ou de plus de 70 ans (n=1 704), des patientes avec une neurofibromatose de type 2 (n=233), des patientes avec antécédent de méningiome ou tumeur bénigne du cerveau (n=906), des patientes ayant eu une délivrance d'acétate de cyprotérone (n=31 569) et des patientes ayant eu une délivrance d'acétate de nomégestrol (n=192 765), des patientes décédées (n=283) avant le début du suivi (débutant 6 mois après la première délivrance d'acétate de chlormadinone), 828 499 femmes ont été incluses dans l'étude principale dont 469 976 (56,7%) dans le groupe « exposé » et 358 523 (43,3%) dans le groupe contrôle.

Les patientes avaient un âge moyen de 38,8 ans et un âge médian de 41 ans [Q1-Q3 : 32 – 47]. Près de 30% avaient un âge inférieur à 35 ans. Le nombre annuel d'installations d'acétate de

chlormadinone diminuait de 2007 à 2017, passant de 94 223 à 70 832. Les durées moyennes du suivi dans les deux groupes étaient respectivement de 1,9 année pour les femmes « exposées » et 4,3 pour les femmes du groupe contrôle « très faiblement exposées ».

Le critère principal de jugement était une neurochirurgie d'exérèse, de décompression ou une radiothérapie d'un ou plusieurs méningiomes intracrâniens.

Résultats

Les femmes avec un ou plusieurs méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie étaient au nombre de 164 pour 888 305 personnes-années de suivi dans le groupe exposé et 104 pour 1 535 775 personnes-années de suivi dans le groupe contrôle. L'incidence dans les deux groupes était respectivement de 18,5 et 6,8 pour 100 000 personnes-années, soit un risque relatif brut de 2,7 [2,1-3,5] et un HR ajusté sur l'âge de 4,4 [3,4-5,8] pour l'exposition à l'acétate de chlormadinone.

L'âge à l'instauration du traitement était fortement lié au risque de méningiome (268 cas pour 828 499 femmes et 2,4 millions de personnes-années de suivi) avec pour la tranche d'âge 25-34 ans en référence, un hazard ratio [HR] 8,6 [IC 95% 3,5-21,0] pour les 45 à 54 ans et 6,2 (2,4-16,0) pour les 55 ans et plus.

L'analyse selon la dose cumulée d'acétate de chlormadinone montrait une forte relation dose-effet ; plus la dose cumulée était importante, plus le risque de méningiome était élevé. Le taux d'incidence atteignait ainsi près de 47 cas pour 100 000 personnes-années dans le groupe avec une exposition-cumulée de plus de 8,64 g, soit un risque relatif brut de 6,9 [5,2-9,2] comparé au groupe contrôle.

Le risque de méningiome dans le groupe ayant arrêté l'utilisation d'acétate de chlormadinone pendant au moins un an et sans reprise diminuait à 1,4 [1,1-1,7].

Le nombre de cas de méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie attribuables à l'exposition à l'acétate de chlormadinone en France a été estimé à 404 en 12 ans (34 cas par an). Durant ces années 2007-2018 près de 40% des femmes avaient repris l'acétate de chlormadinone après le traitement du méningiome.

Données de prescriptions

Selon la base de données de l'Assurance Maladie MEDIC'AM, ont donné lieu à un remboursement :

- Pour l'année 2014, 175 968 boîtes de LUTERAN 5 mg (acétate de chlormadinone), 403 605 boîtes de spécialités génériques de chlormadinone 5 mg, 665 315 boîtes de LUTERAN 10 mg (acétate de chlormadinone), 2 132 105 boîtes de spécialités génériques de chlormadinone 10 mg.
- Pour l'année 2022, 59 522 boîtes de spécialités génériques de chlormadinone 5 mg et 263 830 boîtes de spécialités génériques de chlormadinone 10 mg.

3.5 Modification du parcours de soins

Selon le RCP, les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes et symptômes de méningiomes conformément à la pratique clinique, à savoir :

- réaliser une imagerie cérébrale par IRM à l'issue de la première année de traitement si celui-ci est poursuivi, afin d'éliminer l'existence d'un méningiome ;

- si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale ;
- en cas d'antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou de neurofibromatose de type 2, une IRM est à réaliser dès l'initiation du traitement.

De plus, dans ses recommandations, l'ANSM préconise qu'un examen par imagerie cérébrale (IRM) soit réalisé quel que soit l'âge de la patiente à tout moment pendant ou après le traitement en cas de signes évocateurs de méningiomes.

Depuis juin 2020, le CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) et le CNEGM (Collège National des Enseignants de Gynécologie Médicale) encouragent les prescripteurs à informer les utilisatrices des traitements progestatifs de synthèse et à proposer la réalisation d'une IRM cérébrale chez les femmes de plus 35 ans qui bénéficient de l'un des deux traitements concernés, à savoir l'acétate de nomégestrol ou l'acétate de chlormadinone, depuis au moins 5 ans²⁹.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Rappels sur les méningiomes

Les méningiomes sont des tumeurs extra cérébrales intracrâniennes non cancéreuses développées à partir de l'arachnoïde, qui représentent 37 % des tumeurs du système nerveux central. L'incidence annuelle globale varie de 1,28 /100 000 à 7,8 /100 000 selon les registres ; elle est 2 à 3 fois plus importante chez la femme que chez l'homme et augmente avec l'âge avec un maximum de 22,2/100 000 entre 75 et 89 ans³⁰. Le méningiome constitue le type de tumeur intracrânienne le plus courant à partir de 35 ans³¹. Cette incidence est sous-estimée étant donné le caractère subclinique de méningiomes retrouvés fortuitement dans des études d'imagerie cérébrale systématique³². L'étiologie des méningiomes n'est pas clairement établie aujourd'hui et semble être multifactorielle avec notamment des facteurs hormonaux (incidence et prévalence plus élevée chez la femme que chez l'homme, effet s'accroissant avec l'âge ; rôle de la grossesse sur la croissance tumorale) et des facteurs génétiques³³. Les méningiomes expriment des récepteurs aux hormones, en particulier des récepteurs aux progestatifs, aux estrogènes et aux androgènes. Le méningiome, en comprimant certaines structures ou tissus du cerveau peut entraîner des complications s'il n'est pas traité par chirurgie ou radiothérapie.

²⁹ SYNGOF. Risque de méningiome et utilisation de macroprogestatifs. Rapport de la Commission Gynécologie Médicale du CNGOF – Dr Geoffroy ROBIN, Président. 30 juin 2020.

³⁰ Ostrom, Q.T, Gittleman H. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. Neuro-Oncol. 2017 ; 20 : v1–v88.

³¹ Weill A, Cadier B et al. Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Etude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS. Rapport final. Juin 2019.

³² Krampla W, Newrkla S et al. Frequency and risk factors for meningioma in clinically healthy 75-year-old patients: results of the Transdanube Ageing Study (VITA). Cancer. 2004 ; 100:1208-12.

³³ Enquête concernant les méningiomes et l'acétate de cyprotérone. Présentée en Comité technique de pharmacovigilance le 18 juin 2019.

Données avec l'acétate de chlormadinone

Cette réévaluation du service médical rendu des spécialités à base d'acétate de chlormadinone fait suite à la publication d'une étude pharmaco-épidémiologique sur une cohorte française réalisée à partir du SNDS sur le risque de méningiome associé à l'utilisation prolongée d'acétate de chlormadinone chez les femmes, ce risque avait été mentionné dans le RCP du médicament de référence LUTERAN (acétate de chlormadinone) depuis 2018.

L'étude EPI-PHARE¹⁵ porte sur plus de 1 300 000 femmes affiliées au Régime Général de l'assurance maladie qui ont utilisé de l'acétate de chlormadinone en comprimés dosés 10 mg, ou plus rarement à 5 mg, entre 2006 et 2017.

Une association forte et dose-dépendante entre l'utilisation d'acétate de chlormadinone et le méningiome traité par chirurgie ou radiothérapie a été observée chez ces personnes ; le risque était multiplié par 6,6 au-delà d'une exposition cumulée de 8,64 grammes (soit par exemple plus de 6 ans de traitement avec 10 mg / jour 12 jours par mois ou plus de 2,4 ans de traitement à 10 mg / jour en continu). Sur la base du suivi disponible, le risque de méningiome a fortement diminué après l'arrêt du traitement. L'âge était fortement lié au risque de méningiome.

En France, le nombre de cas de méningiomes traités attribuables à l'exposition à l'acétate de chlormadinone a été de 404 entre 2007 et 2018.

Le risque de méningiome est moindre en vie réelle sous acétate de chlormadinone (risque absolu = 19,3 pour 100 000 PA et HRa = 4,5 [3,5-5,7]) que sous acétate de cyprotérone (risque absolu = 23,8 pour 100 000 PA et HRa = 6,6 [4,0-11,1]). Toutefois l'âge des personnes sous acétate de chlormadinone étant plus élevé (40 ans vs 30 ans) et surtout le traitement plus utilisé, le nombre de cas attribuables à l'acétate de chlormadinone (34 cas par an) restait important au regard de celui attribuable à l'acétate de cyprotérone (60 cas par an environ) en France.

Sur la base de cette étude et de l'ensemble des données disponibles sur le risque de méningiome avec la chlormadinone, plusieurs mesures réglementaires restrictives ont modifié le RCP et une communication auprès des professionnels de santé et des patientes a été réalisé sur :

- le risque de méningiome et les mesures à prendre pour l'éviter en termes d'exposition à l'acétate de chlormadinone avec la réalisation d'imagerie cérébrale par IRM selon la durée du traitement ou en cas d'antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou de neurofibromatose de type 2 ou en cas de signes évocateurs de méningiomes.
- l'obligation pour la patiente et le médecin de cosigner annuellement l'attestation d'information pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, le pharmacien devant vérifier la co-signature pour délivrer le médicament.

L'ANSM a effectué un travail de réévaluation du bénéfice risque par indication de l'AMM ainsi que sur l'utilisation hors AMM, en collaboration avec les représentants des sociétés savantes de gynécologie³⁴. Parmi les indications de l'AMM, le rapport bénéfice/risque est FAVORABLE pour l'acétate de chlormadinone au dosage de 5 mg et 10 mg (LUTERAN²⁴ et génériques) uniquement chez la femme en âge de procréer lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées dans les indications : endométriose, hémorragies fonctionnelles, ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire, mastopathie sévère. Le traitement devra être le plus court possible ET le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an.

Dans les autres indications de l'AMM, le rapport bénéfice / risque a été estimé comme étant DEFAVORABLE du fait de données sur le bénéfice limitées, de la présence d'alternatives thérapeutiques et d'un risque de méningiome plus élevé dans certaines catégories d'âge (ex : ménopause).

³⁴ ANSM. Comité Scientifique Temporaire « Consultation publique sur les traitements Lutényl, Lutéran et leurs génériques et le risque de méningiome ». Compte rendu. Séance du 16 décembre 2020.

Ces traitements doivent être réservés aux femmes en âge de procréer car à la ménopause les pathologies gynécologiques précitées ont tendance à diminuer du fait de l'aménorrhée. De plus, le risque de méningiome augmente significativement avec l'âge. La période de la ménopause est donc considérée comme la plus à risque.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, avec notamment l'identification d'un risque de survenue de méningiome imposant la mise en place de mesures de surveillance avec la réalisation d'imagerie cérébrale par IRM, il est attendu un impact négatif potentiel de CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

Compte tenu de la surveillance nécessaire liée au risque de survenue de méningiome, CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) impacte l'organisation des soins, toutefois cet impact n'a pas été quantifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de l'ANSM de 2021, le traitement devra être le plus court possible ET le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, le traitement par CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) doit être limité à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte. Cette spécialité doit être réservée aux femmes en âge de procréer, la période de la ménopause étant considérée comme la plus à risque de survenue de méningiome.

Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes

CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) est un traitement de seconde intention lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale. Dans les ménorragies du fibrome, CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) a une place uniquement en situation préopératoire. Une limitation de la durée de prescription de ce progestatif en prévision d'une intervention est nécessaire car une augmentation de la croissance des fibromes, voire une augmentation des saignements ont été observés sous progestatifs³⁵.

Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...)

CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) est un traitement de seconde intention uniquement dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, lorsque les alternatives

³⁵ ANSM. Comité Scientifique Temporaire « Consultation publique sur les traitements Lutényl, Lutéran et leurs génériques et le risque de méningiome ». Compte rendu. Séance du 16 décembre 2020.

thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées, et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale.

Dans les autres situations, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Endométriose

CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) est un traitement de recours lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées, et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale.

Dysménorrhée

Il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la dysménorrhée pour l'acétate de chlormadinone.

Chez la femme ménopausée : cycle artificiel en association avec un estrogène

Il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour l'acétate de chlormadinone en association à un estrogène dans le cadre du traitement hormonal substitutif de la femme ménopausée. Le risque de méningiome augmente significativement avec l'âge. La période de la ménopause est donc considérée comme la plus à risque³⁴.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les médicaments cités dans le tableau 1 du paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...)

- ➔ Les anomalies de la durée du cycle peuvent entraîner une altération importante de la qualité de vie. Les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles peuvent altérer la qualité de vie.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi du fait de données sur le bénéfice limitées, de la présence d'alternatives thérapeutiques, du risque de survenue de méningiome dans les troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies non sévères) ; il est important uniquement dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, dans le respect des conditions de prescription et de surveillance en lien avec le risque de méningiome.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de seconde intention uniquement dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-

indiquées, et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale. Dans les autres situations, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec l'identification d'un risque de survenue de méningiome imposant la mise en place de mesures de surveillance avec la réalisation d'imagerie cérébrale par IRM, il est attendu un impact négatif potentiel de CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) est important uniquement dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale (quel que soit l'âge).

Il est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie autre que celle sévère associée à une mastopathie).

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.3.2 Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes

- Les hémorragies fonctionnelles et ménorragies y compris celles liées aux fibromes peuvent entraîner une altération de la qualité de vie et une anémie.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important, dans le respect des conditions de prescription et de surveillance en lien avec le risque de méningiome.
- CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) est un traitement de seconde intention lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale. Dans les ménorragies du fibrome, CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) a une place uniquement en situation préopératoire.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,

- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec l'identification d'un risque de survenue de méningiome imposant la mise en place de mesures de surveillance avec la réalisation d'imagerie cérébrale par IRM, il est attendu un impact négatif potentiel de CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) est important dans les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes uniquement en situation préopératoire, lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale (quel que soit l'âge).

Il est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de fibromes.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.3.3 Endométriose

- ➔ Les douleurs dues à l'endométriose peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important, dans le respect des conditions de prescription et de surveillance en lien avec le risque de méningiome.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de recours lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées, et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale.

➔ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec l'identification d'un risque de survenue de méningiome imposant la mise en place de mesures de surveillance avec la réalisation d'imagerie cérébrale par IRM, il est attendu un impact négatif potentiel de CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) est important dans l'endométriose, lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale (quel que soit l'âge).

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.3.4 Cycle artificiel en association avec un estrogène

- L'hyperplasie endométriale augmente le risque de cancer de l'endomètre.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi, la période de la ménopause étant considérée comme la plus à risque de survenue de méningiome.
- Il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour l'acétate de chlormadinone en association à un estrogène dans le cadre du traitement hormonal substitutif des femmes ménopausées.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec l'identification d'un risque de survenue de méningiome imposant la mise en place de mesures de surveillance avec la réalisation d'imagerie cérébrale par IRM, il est attendu un impact négatif potentiel de CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans le cycle artificiel en association avec un estrogène.

5.3.5 Dysménorrhée

- Les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles peuvent altérer la qualité de vie.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans la dysménorrhée du fait de données sur le bénéfice limitées, de la présence d'alternatives thérapeutiques, du risque de survenue de méningiome.

- CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la dysménorrhée.

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec l'identification d'un risque de survenue de méningiome imposant la mise en place de mesures de surveillance avec la réalisation d'imagerie cérébrale par IRM, il est attendu un impact négatif potentiel de CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans la dysménorrhée.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Selon les données de l'assurance maladie OPEN MEDIC pour l'année 2022, le nombre de patientes ayant bénéficié d'un générique de chlormadinone était de 26 993 patientes.

La population cible est estimée à 27 000 patientes.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Il ressort des dispositions de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale concernant la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique concernant la liste des médicaments agréés aux collectivités publiques que la Commission peut, au regard des exigences de qualité et de sécurité des soins relatives au médicament qu'elle évalue, énoncer des recommandations qui peuvent notamment porter sur la qualification ou la compétence des prescripteurs.

En application de ces dispositions, le bon usage de ce médicament peut nécessiter un encadrement particulier de sa prescription.

Dans ce contexte, la Commission rappelle :

- L'importance de la bonne information des patientes et des professionnels de santé quant aux risques de méningiomes concernant les mesures à prendre pour les éviter, leur détection et leur prise en charge. Le renouvellement annuel de l'attestation d'information cosignée par la patiente et le médecin doit être respecté pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, le pharmacien devant s'assurer de la co-signature pour délivrer le médicament.
- La nécessité d'effectuer toute prescription de spécialité à base d'acétate de nomégestrol en respectant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), notamment concernant la recherche de méningiomes avant de débuter le traitement et régulièrement en cours de traitement.
- La nécessité d'arrêter définitivement le traitement en cas de découverte d'un méningiome.
- En raison du risque de méningiome, au-delà de la première année de traitement, CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) doit être prescrit et dispensé sous réserve du recueil de l'attestation d'information de la patiente qui devra être renouvelée une fois par an. L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes.

En conséquence, la Commission recommande que la prescription initiale et l'évaluation annuelle de la pertinence de poursuivre ou non le traitement par CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) soit réservée aux médecins spécialisés en gynécologie médicale, gynécologie obstétricale, endocrinologie.

→ Autres demandes

Des recommandations de l'ANSM diffusées début mars 2023 portant sur le risque de méningiome et la prise de progestatifs autres que l'acétate de cyprotérone, l'acétate de chlormadinone, l'acétate de nomégestrol, annonçaient la publication des résultats d'une nouvelle étude épidémiologique, menée par EPI-PHARE. Les résultats de cette étude mettent en évidence un surrisque de méningiome pour l'exposition à la médrogestone, à l'acétate de médroxyprogestérone et à la promégestone. Il n'a pas été mis en évidence de surrisque de méningiome avec les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel 13,5 et 52 mg, ni avec l'exposition à la progestérone (par voie orale, intravaginale et cutanée) et à la dydrogestérone. Par conséquent, la Commission de la Transparence va engager une réévaluation des progestatifs concernés par cette étude.

→ Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux autres spécialités génériques à base d'acétate de chlormadinone.