

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

acétate de médroxyprogestérone

DEPO-PRODASONE**500 mg/3,3 mL,****suspension injectable****Réévaluation à la demande de la CT****Adopté par la Commission de la transparence le 17 décembre 2025**

- Cancer du sein, cancer de l'endomètre
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au maintien au remboursement dans l'indication : « Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants :**

- cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant,
- cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique. »

Place dans la stratégie thérapeutique	DEPO-PRODASONE (acétate de médroxyprogestérone) est un traitement hormonal de recours du cancer du sein au stade avancé. Dans le cancer de l'endomètre hormonodépendant, DEPO-PRODASONE est un traitement de recours pour le type endométrioïde récidivant ou métastatique.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans les indications de l'AMM
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du service médical rendu (ASMR)	La Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, DEPO-PRODASONE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement hormonal certains cancers hormonodépendants : – cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant, – cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique.
Population cible	Depuis le dernier avis (Avis du 11/10/2017) de renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et collectivité de la

	spécialité DEPO-PRODASONE 500 mg, aucune nouvelle donnée sur la population cible de cette spécialité n'est à mentionner.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.3 Profil de tolérance	9
3.4 Données d'utilisation	12
3.5 Modification du parcours de soins	13
3.6 Programme d'études	13
4. Discussion	13
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	15
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	15
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	17

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 – Décembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précisions	Il s'agit d'une réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence suite à l'identification d'un risque de méningiome avec l'acétate de médroxyprogestérone¹ (cf. paragraphe 3.3.1). Le présent avis concerne uniquement les indications cancers du sein métastatique et cancer de l'endomètre. La spécialité DEPO-PROVERA 150 mg/3mL, à base d'acétate de médroxyprogestérone, indiquée dans la contraception fait l'objet d'un avis séparé. La Commission a précédemment réévalué différents progestatifs en raison du risque de méningiome identifié, à savoir l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR) dans un avis du 7 octobre 2020², l'acétate de chlormadinone (CHLORMADINONE VIATRIS) dans un avis du 12 juillet 2023³, l'acétate de nomégestrol (LUTENYL) dans un avis du 12 juillet 2023⁴, la médrogestone (COLPRONE) dans un avis du 15 janvier 2025⁵.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants : – cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant. – cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique. »
DCI (code ATC)	acétate de médroxyprogestérone (L02AB02)
Présentations concernées	DEPO-PRODASONE 500 mg/3,3 mL, suspension injectable – 1 flacon en verre de 3,3 mL (CIP : 34009 326 143 9 4)
Listes concernée	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PFIZER (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : 10/12/1982 Date des rectificatifs et teneur : 09/12/2024 (ajout des informations relatives au risque de méningiome) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I

¹ ANSM. Acétate de médroxyprogestérone en suspension injectable (Depo Prodasone 500 mg) : risque de méningiome et mesures de réduction du risque. Publié le 19/11/2024.

² Dans l'indication des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale : SMR modéré chez les femmes non ménopausées, insuffisant chez les femmes ménopausées, modéré dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

³ SMR important dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes uniquement en situation préopératoire, l'endométriose. Insuffisant : autres indications.

⁴ SMR important chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente dans : les mastodynies cycliques sévères associées à une mastopathie, les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes uniquement en situation préopératoire. Insuffisant : autres indications.

⁵ SMR important dans les troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période pré-ménopausique : mastodynies sévères associées à une mastopathie, hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes en situation préopératoire, endométriose. Insuffisant : autres indications.

Posologie dans l'indication évaluée	Traitement des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants : 500 mg par jour en traitement d'attaque pendant 4 semaines, puis 500 mg 2 fois par semaine en traitement d'entretien. Traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie : 500 à 1000 mg par semaine. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un progestatif.
Mécanisme d'action	L'acétate de médroxyprogestérone est un progestatif retard de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogestérone, spécialement adapté à la thérapeutique au long cours de certains cancers de l'endomètre et du sein.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, DEPO-PRODASONE (acétate de médroxyprogestérone) est pris en charge en Italie. Aux Etats-Unis, DEPO-PRODASONE (acétate de médroxyprogestérone) n'est pas pris en charge.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué DEPO-PRODASONE 500 mg (acétate de médroxyprogestérone) dans l'indication suivante « dans le traitement hormonal des cancers du sein métastatiques hormonodépendants et dans le traitement des adénocarcinomes métastatiques de l'endomètre chez la femme ménopausée » et lui a octroyé un SMR modéré (Avis du 02/04/2003). La CT a renouvelé l'inscription de DEPO-PRODASONE 500 mg (acétate de médroxyprogestérone) dans l'indication pré-citée et a accordé un SMR faible (Avis du 18/09/2013). La CT a renouvelé l'inscription de DEPO-PRODASONE 500 mg (acétate de médroxyprogestérone) dans un libellé des indications modifié au regard des recommandations cliniques en vigueur, à savoir dans le « traitement hormonal des cancers du sein métastatiques hormonodépendants après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant et traitement des cancers de l'endomètre hormonodépendants de type endométrioïde récidivant ou métastatique » et a maintenu le SMR faible (Avis du 11/10/2017).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 17 décembre 2025. – Contribution de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

2.1.1 Cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux œstrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant

Description de la maladie

Le cancer du sein est une maladie caractérisée par la prolifération incontrôlée de cellules anormales dans les canaux galactophores ou les lobules de la glande mammaire. Environ 85 % des cas concernent les cellules des canaux, tandis que 15 % touchent les cellules des lobules.

A l'origine localisé, un cancer in situ (de stade 0) peut progresser et envahir les tissus mammaires voisins (cancer du sein infiltrant ou invasif), puis se propager dans les ganglions lymphatiques à proximité (métastase régionale) ou dans d'autres organes du corps (métastase à distance). Le cancer du sein métastatique (stade IV) est défini comme une maladie qui s'est propagée au-delà du sein avec ou sans envahissement des ganglions lymphatiques.

Parmi les différents types de cancer du sein, le cancer hormonodépendant est le plus fréquent représentant entre 70 et 80 % des cancers du sein. Il se caractérise par la présence de récepteurs hormonaux sur les cellules tumorales comme les récepteurs aux œstrogènes (ER) et ceux à la progestérone (PR). Ces récepteurs permettent aux hormones féminines de stimuler la croissance des cellules cancéreuses.

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

Il s'agit d'une maladie avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle, liée notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie.

Épidémiologie

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. Avec 61 214 nouveaux cas estimés pour l'année 2023, le cancer du sein représente 31,7 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14 % de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. Moins d'1% des cancers du sein surviennent chez l'homme. Bien que l'incidence du cancer du sein tende à se stabiliser ces dernières années, il reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018.

2.1.2 Cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique

Description de la maladie

Le cancer de l'endomètre est la 4ème cause de cancer chez la femme en France. Après le cancer du sein, c'est le plus fréquent des cancers gynécologiques. Il touche généralement les femmes ménopausées ; l'âge moyen au moment du diagnostic est de 68 ans.⁶

Parmi les principaux signes d'appels, on note les douleurs pelviennes et les saignements vaginaux. On estime que dans 60 % des cas, il s'agit d'un adénocarcinome endométrioïde qui est un sous-type

⁶ InCa – Site : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Points-cles>

histologique de bon pronostic⁷. Le cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, est défini respectivement comme une maladie ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou avancée au-delà de l'endomètre, avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale.

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

Les taux de survie à 5 ans varient de 74 % – 91 % aux stades FIGO⁸ I/II à 20 % – 26 % au stade FIGO IV. On estime qu'environ 25 % des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stades FIGO III/IV)⁹. Les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre présentent de multiples symptômes cliniques tels que la douleur, la fatigue, des hémorragies utérines post-ménopausiques et des métrorragies qui peuvent avoir un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle. Comme pour d'autres localisations tumorales, la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre peut être ainsi impactée durablement¹⁰. Le taux de survie à cinq ans pour le cancer de l'endomètre est de 81 %.

Épidémiologie

Selon GLOBOCAN, en 2022 le cancer de l'endomètre (ou cancer du corps de l'utérus) représenterait 9 760 nouveaux cas et 2 841 décès¹¹. Il survient majoritairement chez les femmes ménopausées. Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont notamment des antécédents de prise/ un taux élevé d'œstrogènes, un âge avancé, l'obésité, l'utilisation de tamoxifène, un syndrome de Lynch^{5,12}.

2.2 Prise en charge actuelle

2.2.1 Cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant

En cas de tumeur peu évolutive et notamment chez les sujets âgées, une nouvelle hormonothérapie par progestatifs (acétate de mégestrol, ou dépo-prodasone) est envisageable après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant.

⁷ ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2025 [cité 28 oct 2025]. Les différents types de cancers du corps de l'utérus. Disponible sur : <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-corps-de-l-uterus/formes-de-la-maladie/les-differents-types-de-cancer.html/>

⁸ Federation of Gynecology and Obstetrics

⁹ Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, Canlorbe G, et al. Patterns of recurrence and outcomes in surgically treated women with endometrial cancer according to ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference risk groups: Results from the FRANCOGYN study Group. Gynecol Oncol. 2017 Jan;144(1):107-112

¹⁰ INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>

¹¹ World Health Organization. The Global Cancer Observatory (GCO) – Disponible en ligne : <https://gco.iarc.fr>

¹² Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. Semin Oncol Nurs. 2019 Apr;35(2):157-165.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

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				
MEGACE (Acétate de mégestrol) Zentiva France	« Traitement palliatif des carcinomes du sein. MEGACE ne peut remplacer un traitement chirurgical, radiothérapique ou chimiothérapique dans le cas où celui-ci est indiqué »	18/09/2013 (réévaluation)	Faible (ISP : non)	Sans objet.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.2.2 Cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique

Selon les recommandations pour la pratique clinique Saint-Paul de Vence 2025¹³, l'hormonothérapie par progestatifs peut être proposée uniquement chez un sous-groupe de patientes sélectionnées : maladie peu évolutive et carcinome endométrioïde bas grade RH+. Ces recommandations ne distinguent pas de choix à faire entre les progestatifs disponibles.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste, néanmoins, un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont l'actualisation des données de tolérance. Il n'a pas été identifié de nouvelles données cliniques d'efficacité.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Aucune donnée clinique d'efficacité n'a été soumise ou identifiée.

¹³ https://www.arcagy.org/uploads/images/filemanager-backup/files/espace-recherche-pdf/saint-paul-de-vence-2025/2.%20Endometre%20avance%20-%20Version%20finale%20St-Paul_pour%20le%20CS.pdf

Qualité de vie

Aucune donnée clinique sur la qualité de vie n'a été soumise ou identifiée.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Risque de méningiome

3.3.1.1 Rappel du contexte d'identification du sur-risque de méningiome avec certains progestatifs

En 2019, un risque de méningiome avait été identifié avec la prise d'acétate de cyprotérone^{14, 15, 16}, dérivé de la progestérone ayant des propriétés anti-androgéniques. En 2020, la Commission de la Transparence avait réévalué la spécialité ANDROCUR (acétate de cyprotérone) dans ses indications de l'AMM, à savoir l'hirsutisme et le cancer de la prostate^{17, 18}.

En février 2019^{19,20}, 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 (LUTERAN²¹ et génériques) ou d'acétate de nomégestrol (LUTENYL et génériques) à des doses thérapeutiques. Suite à la publication de l'étude du groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM/CNAM EPI-PHARE concernant le risque de méningiome identifié avec le nomégestrol²² et la chlormadinone²³, 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. La Commission de la Transparence a réévalué les spécialités concernées dans un avis du 12 juillet 2023^{24, 25}.

En mars 2023, sur la base de signalements de pharmacovigilance de méningiomes associés à d'autres progestatifs (médrogestone, progestérone 100 ou 200 mg, dydrogestérone et dienogest) et dans l'attente des résultats de l'étude épidémiologique d'EPI-PHARE portant sur ces molécules, l'ANSM a établi des recommandations préliminaires après avoir recueilli l'avis d'un comité d'experts afin d'encadrer ce risque lorsque l'utilisation de ces traitements est appropriée²⁶. Le groupe d'experts avait considéré

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ Weill A, Cadier B, Nguyen P, 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 Epi-Phare. 2019; 106.

¹⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence ANDROCUR. 7/10/2020.

¹⁸ Dans l'indication des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale : SMR modéré chez les femmes non ménopausées, insuffisant chez les femmes ménopausées, modéré dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

¹⁹ ANSM. DPHC. Février 2019.

²⁰ ANSM. LUTERAN (acétate de chlormadinone) et LUTENYL (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-rapporte>

²¹ Cette spécialité de référence n'a plus d'AMM valide en France, seuls des génériques ont une AMM valide.

²² EPI-PHARE. Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM. Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. Rapport final. Avril 2021.

²³ 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.

²⁴ SMR important dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes uniquement en situation préopératoire, l'endométriose. Insuffisant : autres indications.

²⁵ SMR important chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente dans : les mastodynies cycliques sévères associées à une mastopathie, les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes uniquement en situation préopératoire. Insuffisant : autres indications.

²⁶ ANSM. Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque. Publié le 02/03/2023 – Mis à jour le 26/06/2023.

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

En juin 2023, la publication des résultats de l'étude EPI-PHARE²⁷ mettait en évidence l'existence d'un sur-risque de méningiome avec 3 autres progestatifs, la médrogestone, la médroxyprogestérone²⁸ dans son utilisation contraceptive, la promégestone²⁹.

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

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

Un travail de réévaluation³⁰ du rapport bénéfice/risque par indication a été effectué par l'ANSM afin de sécuriser l'utilisation de ces 3 progestatifs, pour lesquels un sur-risque est démontré, et des recommandations pour les professionnels de santé et les patientes/utilisatrices de ces traitements ont été diffusées.

Par ailleurs, dans l'étude EPI-PHARE de juin 2023, les expositions à la progestérone (par voies orale ou intravaginale (spécialité UTROGESTAN) ou percutanée) et à la dydrogestérone (spécialité DUPHASTON 10 mg, spécialité CLIMASTON à la dose de 2,5, 5 et 10 mg en association avec l'estradiol) n'ont pas été associées significativement à un sur-risque de chirurgie de méningiome intracrânien (respectivement OR de 0,88 [0,78-0,99], OR de 1,11 [0,89-1,40], OR de 0,96 [0,81-1,14]).

3.3.1.2 Identification d'un sur-risque de méningiome avec l'acétate de médroxyprogestérone

En juin 2023, la publication des résultats de l'étude EPI-PHARE³¹ mettait en évidence l'existence d'un sur-risque de méningiome avec 3 autres progestatifs, la médrogestone, la médroxyprogestérone³² dans son utilisation contraceptive, la promégestone³³.

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

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

Un travail de réévaluation³⁴ du rapport bénéfice/risque par indication a été effectué par l'ANSM afin de sécuriser l'utilisation de ces 3 progestatifs, pour lesquels un sur-risque est démontré, en élaborant des recommandations pour les professionnels de santé et les patientes/utilisatrices de ces traitements. Le

²⁷ Noémie Roland, Anke Neumann, Léa Hoisnard, Mahmoud Zureik, Alain Weill. Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien : une étude cas-témoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS). GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, juin 2023, 97 pages.

²⁸ Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

²⁹ SURGESTONE 0,5 mg (promégestone) n'est plus commercialisé depuis 2020 (AMM abrogée depuis 2021).

³⁰ ANSM. Comité Spécialisé Temporaire (CST). Progestatifs et risque de méningiome. Séance du mercredi 28 juin 2023 16h

³¹ Noémie Roland, Anke Neumann, Léa Hoisnard, Mahmoud Zureik, Alain Weill. Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien : une étude cas-témoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS). GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, juin 2023, 97 pages.

³² Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

³³ SURGESTONE 0,5 mg (promégestone) n'est plus commercialisé depuis 2020 (AMM abrogée depuis 2021).

³⁴ ANSM. Comité Spécialisé Temporaire (CST). Progestatifs et risque de méningiome. Séance du mercredi 28 juin 2023 16h

comité spécialisé temporaire (CST) de l'ANSM a formulé pour la médroxyprogestérone des préconisations identiques à celle pour la médrogestone, à savoir la réalisation d'une IRM à partir d'un an d'utilisation si le traitement doit être poursuivi puis régulièrement dans la mesure où le risque augmente avec la durée de traitement. Le CST a formulé le besoin d'une attestation annuelle d'information partagée pour DEPO-PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) afin de renforcer la transmission de l'information qui ne semble pas toujours être réalisée en pratique. La CST a souhaité la mise en place de mesures cohérentes et harmonisées sur celles prises pour l'acétate de chlormadinone (LUTERAN et génériques) et l'acétate de nomégestrol (LUTENYL et génériques) dans la mesure où les niveaux de risque sont comparables.

Par ailleurs, dans l'étude EPI-PHARE de juin 2023, les expositions à la progestérone (par voies orale ou intravaginale (spécialité UTROGESTAN) ou percutanée) et à la dydrogestérone (spécialité DUPHASTON 10 mg, spécialité CLIMASTON à la dose de 2,5, 5 et 10 mg en association avec l'estradiol) n'ont pas été associées significativement à un sur-risque de chirurgie de méningiome intracrânien (respectivement OR de 0,88 [0,78-0,99], OR de 1,11 [0,89-1,40], OR de 0,96 [0,81-1,14]).

3.3.1.3 Mesures de réduction du risque pour l'acétate de médroxyprogestérone en suspension injectable (DEPO-PRODASONE 500 mg)

En accord avec l'EMA, l'ANSM a diffusé des mesures de réduction du risque en cas de traitement par DEPO-PRODASONE 500 mg (acétate de médroxyprogestérone) suspension injectable, indiqué en oncologie)³⁵ :

- si un méningiome est diagnostiqué, la nécessité de poursuivre le traitement doit être soigneusement réévaluée, au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et des risques individuels,
- les patientes doivent être surveillées pour détecter les signes et symptômes de méningiome conformément à la pratique clinique.

Un courrier d'information auprès des professionnels de santé a été diffusé en date du 19 novembre 2024.

3.3.2 Données issues du RCP

A la suite des données mettant en évidence un risque accru de méningiome avec l'exposition à l'acétate de médroxyprogestérone (150 mg/3 mL) dans son indication contraception, des informations relatives au risque de méningiome ont été intégrées dans le RCP et la notice de DEPO-PRODASONE 500 mg/ 3,3 mL (acétate de médroxyprogestérone) indiquée en oncologie.

3.3.3 Données issues du PGR

Aucun PGR n'est disponible pour cette spécialité.

3.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) pour l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) couvrant la période du 29 janvier 2022 au 28 janvier 2023, lequel ne met pas en évidence de nouveau signal.

³⁵ ANSM. Acétate de médroxyprogestérone en suspension injectable (Depo Prodasone 500 mg) : risque de méningiome et mesures de réduction du risque. Publié le 19/11/2024.

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 Etude épidémiologique du GIS EPI-PHARE

Cette étude a porté sur l'analyse du risque de méningiome intracrânien avec l'acétate de médroxyprogestérone (spécialité DEPO-PROVERA 150 mg/3 mL, suspension injectable) utilisé comme contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives ; elle n'a pas porté sur la spécialité DEPO-PRODASONE (l'acétate de médroxyprogestérone).

L'objectif principal de l'étude EPI-PHARE³⁶ était d'évaluer en vie réelle, chez les femmes, le risque de méningiome intracrânien opéré lié à l'utilisation de progestatifs par molécule (progestérone, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone, dydrogestérone, promégestone, diénogest, dispositifs intra-utérins (DIU) au lévonorgestrel), et selon plusieurs voies d'administration (orale, percutanée, intravaginale, intramusculaire et en dispositif intra-utérin).

Le schéma d'étude était celui d'une étude cas-témoins réalisée à partir du système national des données de santé (SNDS). L'étude a comparé la fréquence d'exposition aux progestatifs chez des femmes ayant été opérées d'un méningiome intracrânien entre 2009 et 2018 (les « cas ») et chez des femmes « témoins », tirées au sort dans la population générale et n'ayant pas subi une telle opération. Cette approche permet d'estimer l'éventuel sur-risque lié à l'exposition aux progestatifs d'intérêt. Cette étude s'inscrit dans la continuité de la première étude cas-témoins réalisée à EPI-PHARE sur les progestatifs et le risque de méningiome, qui s'était focalisée sur l'acétate de cyprotérone, l'acétate de chlormadinone et le nomégestrol.

Description de la population de l'étude

Les cas éligibles dans cette étude étaient toutes les femmes résidant en France, de tous âges et de tous régimes d'assurance maladie, ayant été opérées d'un méningiome intracrânien entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2018.

A chaque cas ont été associées aléatoirement 5 femmes témoins non opérées grâce à un appariement sur l'année de naissance et le département de résidence. L'approche d'appariement a été celle du risk set sampling. Pour chaque progestatif, trois modalités d'exposition ont été calculées. D'abord, par ordre croissant de priorité : 1) l'exposition au progestatif considéré, et 2) l'exposition dans les 3 ans avant la date index à au moins un des trois progestatifs « macrodosés » connus pour un sur-risque de méningiome (acétate de chlormadinone, de nomégestrol, et de cyprotérone). Puis, la troisième modalité (qui était la modalité de référence dans les analyses) correspondait à l'absence d'exposition au progestatif considéré et d'exposition aux 3 progestatifs « macrodosés ». La date index était la date d'entrée du séjour hospitalier.

Résultats

Entre 2009 et 2018, 18 892 femmes ont été opérées d'un méningiome intracrânien. Après exclusion de 564 femmes pour lesquelles il n'existait pas de prestation remboursée dans l'année calendaire A de la date index et/ou aucune prestation remboursée dans la période des années A-3 à A-2, et 267 femmes ayant eu un début de grossesse dans les 2 ans précédents, 18 061 femmes ont été incluses dans l'étude, appariées chacune avec 5 témoins, soit 90 305 femmes témoins.

³⁶ Noémie Roland, Anke Neumann, Léa Hoisnard, Mahmoud Zureik, Alain Weill. Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien : une étude cas-témoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS). GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, juin 2023, 97 pages.

Parmi les 18 061 femmes hospitalisées pour chirurgie d'un méningiome intracrânien entre 2009 et 2018, 329 (1,8%) ont utilisé de la progestérone par voie orale ou intra-vaginale, 90 (0,5%) de la progestérone par voie percutanée, 42 (0,2%) de la médrogestone, 156 (0,9%) de la dydrogestérone, 9 (0,05%) de l'acétate de médroxyprogestérone, 83 (0,5%) de la promégestone, 3 (0,02%) du diénogest.

Un sur-risque de chirurgie de méningiome a été observé pour l'exposition à l'acétate de médroxyprogestérone (OR = 5,55 [2,27-13,56]).

Le sur-risque associé à un usage prolongé a été plus élevé que celui mesuré avec les expositions courte et prolongée confondues. L'usage prolongé de la médroxyprogestérone était associé à un sur-risque avec un OR de 5,62 [2,19-14,42].

Le faible effectif de méningiomes sous acétate de médroxyprogestérone n'a pas permis d'étudier de façon détaillée l'impact de l'âge sur le sur-risque de méningiome et sa localisation. Il est à noter qu'aucun méningiome lors de la prise de médroxyprogestérone n'a été de grade malin. La localisation la plus représentée a été l'étage moyen de la base du crâne (4/9).

3.4.2 Données de vente

D'après les données du GERS à septembre 2025 :

- à l'hôpital, aucune vente depuis octobre 2023,
- en officine, sur la période octobre 2023 - septembre 2025, en cumul mobile annuel : 463 boîtes en 2023-2024, 1091 boîtes en 2024-2025.

3.5 Modification du parcours de soins

Les patientes traitées par DEPO-PRODASONE (acétate de médroxyprogestérone) doivent être surveillées pour détecter au plus tôt les signes et symptômes de méningiome, conformément à la pratique clinique. Depuis juillet 2024, un suivi régulier par IRM cérébrale est nécessaire pour les femmes dont le traitement par le contraceptif DEPO-PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) est poursuivi au-delà d'un an, toutefois, pour la spécialité DEPO-PRODASONE (acétate de médroxyprogestérone) utilisée en dernier recours en oncologie, ce suivi IRM n'est pas obligatoire.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune étude n'est prévue.

4. Discussion

La réévaluation fait suite au risque de méningiome identifié avec l'acétate de médroxyprogestérone dans une étude épidémiologique cas/témoin conduite en France (EPI-PHARE) qui a analysé uniquement la spécialité DEPO-PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) suspension injectable dosée à 150 mg/3 mL contraceptif de longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

Cette étude s'inscrit dans la suite des études réalisées sur la cyprotérone, la chlormadinone et le nomégestrol qui avaient mis en évidence ce sur-risque avec ces 3 progestatifs.

Etat des connaissances sur le sur-risque de méningiome lié à l'utilisation de progestatifs

Les méningiomes sont les tumeurs primaires du système nerveux central les plus fréquentes. Il s'agit le plus souvent de tumeurs histologiquement bénignes à croissance lente, qui se développent dans l'espace sous-dural aux dépens des cellules arachnoïdiennes. Ces tumeurs intracrâniennes, intéressant l'enveloppe du cerveau, peuvent comprimer les tissus cérébraux adjacents, occasionnant dans ce cas notamment des déficits neurologiques focaux, des céphalées ou des crises d'épilepsie. La présence de symptômes neurologiques nécessite généralement un traitement chirurgical. Les méningiomes sont par ailleurs souvent découverts de façon fortuite, à l'occasion de la réalisation d'imagerie cérébrale (IRM, scanner). Le lien entre les méningiomes intracrâniens et les hormones sexuelles féminines, dont la progestérone, est biologiquement démontré. En effet, il existe des récepteurs à la progestérone dans plus des deux tiers des méningiomes et il a été observé une augmentation du volume des méningiomes lors des grossesses, ainsi qu'une décroissance de ces tumeurs en post-partum.

Données avec l'acétate de médroxyprogestérone

L'étude du GIE EPI-PHARE ne fournit aucun résultat portant spécifiquement sur l'utilisation de la spécialité DEPO-PRODASONE 500 mg/ 3,3 mL (acétate de médroxyprogestérone) indiquée dans le traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants métastatiques du sein ou de l'endomètre.

Un sur-risque de chirurgie de méningiome a été observé pour l'exposition à l'acétate de médroxyprogestérone avec un OR = 5,55 [2,27-13,56], avec un sur-risque augmenté en cas d'usage prolongé (OR de 5,62 [2,19-14,42]).

Le faible effectif de méningiomes sous acétate de médroxyprogestérone n'a pas permis d'étudier de façon détaillée l'impact de l'âge sur le sur-risque de méningiome et sa localisation. Il est à noter qu'aucun méningiome lors de la prise de médroxyprogestérone n'a été de grade malin. La localisation la plus représentée a été l'étage moyen de la base du crâne (4/9).

L'excès de risque de méningiome semble être dû à une utilisation prolongée (≥ 3 ans) d'acétate de médroxyprogestérone dosé à 150 mg/3 mL (spécialité DEPO-PROVERA indiquée dans la contraception). Bien que le risque relatif de méningiome augmente de manière significative avec l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone à haute dose, les risques absolus sont très faibles.

Suite à ce constat de risque de méningiome avec l'acétate de médroxyprogestérone, le RCP de DEPO-PROVERA (acétate de médroxyprogestérone) a été modifié en décembre 2024, des mesures de minimisation du risque ont été mises en place par l'ANSM dans le cadre de l'utilisation de la spécialité DEPO-PRODASONE 500 mg/ 3,3 mL (acétate de médroxyprogestérone) accompagné d'une communication auprès des professionnels de santé diffusée en novembre 2024 précisant :

- si un méningiome est diagnostiqué, la nécessité de poursuivre le traitement doit être soigneusement réévaluée, au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et des risques individuels
- les patientes doivent être surveillées pour détecter les signes et symptômes de méningiome conformément à la pratique clinique.

Les conditions d'utilisation des 2 spécialités à base d'acétate de médroxyprogestérone diffèrent, l'une étant indiquée dans la contraception lorsque les autres méthodes ne sont pas utilisables et l'autre étant utilisée en dernier recours dans certains cancers du sein et de l'endomètre.

Le sur-risque de méningiome mis en évidence par cette étude doit être mis en regard des bénéfices du traitement par acétate de médroxyprogestérone dans le cadre d'une indication oncologique de dernier recours. Les cas de méningiome (simples et multiples) rapportés ont concerné des utilisations prolongées d'acétate de médroxyprogestérone sur plusieurs années.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la DEPO-PRODASONE 500 mg/ 3,3 mL (acétate de médroxyprogestérone ; indication oncologique) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

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

5.1.1 Cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant

Depuis la dernière évaluation de DEPO-PRODASONE 500 mg/3,3 mL en date du 11 octobre 2017, de nouvelles recommandations ESMO ont été publiées en 2021 et 2024³⁷ ne positionnant plus l'acétate de médroxyprogestérone dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique hormonodépendant. Cependant, l'acétate de médroxyprogestérone est toujours considéré comme une option thérapeutique dans les recommandations américaines du NCCN de 2025.

Compte tenu du risque de méningiome identifié avec l'acétate de médroxyprogestérone dans le cadre de la contraception mais prenant en compte la durée d'exposition au traitement et le pronostic lié à la pathologie (cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant), la place de la spécialité DEPO-PRODASONE 500 mg/3,3 mL dans la stratégie thérapeutique reste inchangée à savoir un traitement hormonal de recours dans le cancer du sein au stade avancé.

5.1.2 Cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique

Compte tenu du risque de méningiome identifié avec l'acétate de médroxyprogestérone, mais prenant en compte la durée d'exposition au traitement et le pronostic lié à la pathologie du cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique, la place de la spécialité DEPO-PRODASONE 500 mg/3,3 mL dans la stratégie thérapeutique reste inchangée à savoir un traitement hormonal réservé à un sous-groupe de patientes sélectionnées : maladie peu évolutive et carcinome endométrioïde bas grade RH+.

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 comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

³⁷ Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Annals of Oncology. déc 2021;32(12):1475-95.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant

- ➔ Le cancer du sein est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de recours au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse démontrée au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

DEPO-PRODASONE (acétate de médroxyprogestérone) 500 mg/3,3 mL, suspension injectable, 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 DEPO-PRODASONE (acétate de médroxyprogestérone) 500 mg/3,3 mL, suspension injectable, reste faible dans l'indication : cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de DEPO-PRODASONE (acétate de médroxyprogestérone) 500 mg/3,3 mL, suspension injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant.

5.3.2 Cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique

- ➔ Le cancer de l'endomètre est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de recours au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse démontrée au besoin identifié compte tenu :

- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

DEPO-PRODASONE (acétate de médroxyprogestérone) 500 mg / 3,3 mL, suspension injectable, 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 DEPO-PRODASONE (acétate de médroxyprogestérone) 500 mg/3,3 mL, suspension injectable, reste faible dans l'indication : cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de DEPO-PRODASONE (acétate de médroxyprogestérone) 500 mg/3,3 mL, suspension injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, DEPO-PRODASONE 500 mg/3,3 mL, suspension injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants :

- cancer du sein métastatique, après échec des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE ou SERM), des inhibiteurs de l'aromatase et/ou du fulvestrant,
- cancer de l'endomètre de type endométrioïde récidivant ou métastatique.

5.5 Population cible

Depuis le dernier avis (Avis CT du 11/10/2017) de renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et collectivité de la spécialité DEPO-PRODASONE 500 mg/3,3 mL, aucune nouvelle donnée sur la population cible de cette spécialité n'est à mentionner.