

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

acétate de nomégestrol

LUTENYL 3,75 mg et 5 mg,

comprimé (3,75 mg), comprimé sécable (5 mg)

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 12 juillet 2023

- Gynécologie
- Adulte / Adolescente
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement de LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) 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), 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.»

Avis défavorable au remboursement de LUTENYL 3,75 mg (acétate de nomégestrol) « en association à un estrogène dans le cadre d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS), chez des femmes ménopausées et non hystérectomisées. »

et de LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) :

- « chez la femme ménopausée pour des cycles artificiels en association avec un estrogène,
- chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente dans :
 - les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique),
 - les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques non sévères.»

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 LUTENYL (acétate de nomégestrol) 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.

Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes

LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) 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, LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) 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.

Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques

LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) est un traitement de seconde intention uniquement dans les mastodynies cycliques 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.

Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique)

Il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique des anomalies de la durée du cycle menstruel pour l'acétate de nomégestrol.

Chez la femme ménopausée : en association à un estrogène dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif (THS)/cycles artificiels

Il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour l'acétate de nomégestrol 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)

LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) :

IMPORTANT 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), 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 pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponibles

LUTENYL 3,75 mg (acétate de nomégestrol) : « en association à un estrogène dans le cadre d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS), chez des femmes ménopausées et non hystérectomisées. »

	LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) : – « chez la femme ménopausée pour des cycles artificiels en association avec un estrogène, – chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente dans : • les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique), • les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques non sévères. »
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 36 820 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, LUTENYL (acétate de nomégestrol) 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 LUTENYL (acétate de nomégestrol) 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	12
3.1 Données disponibles	12
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	17
3.6 Programme d'études	18
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	25
5.6 Demande de données	25
5.7 Autres recommandations de la Commission	25

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 nomégestrol. 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 ¹ (acétate de chlormadinone) ² et LUTENYL (acétate de nomégestrol), progestatifs de synthèse pour lesquels un risque de méningiome avait également été identifié.
DCI (code ATC) Présentations concernées	acétate de nomégestrol (G03DB04) LUTENYL 3,75 mg, comprimé – plaquette(s) PVC-Aluminium de 14 comprimés (CIP : 34009 365 572 4 6) Cette présentation de LUTENYL 3,75 mg n'est plus commercialisée ³ . LUTENYL 5 mg, comprimé sécable – plaquette(s) PVC-Aluminium de 10 comprimés (CIP : 34009 326 611 2 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	THERAMEX (Exploitant)
Indications concernées par l'évaluation	Indications de l'AMM : – LUTENYL 3,75 mg (acétate de nomégestrol) « En association à un estrogène dans le cadre d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS), chez des femmes ménopausées et non hystérectomisées. 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 (acétate de nomégestrol) « Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion 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. L'utilisation de LUTENYL, comprimé sécable dans les indications susmentionnées est limitée aux situations où d'autres interventions sont considérées comme inappropriées. »

¹ La spécialité LUTERAN (acétate de chlormadinone) n'a plus d'AMM valide, seuls des génériques ont l'AMM.

² Les spécialités à base d'acétate de chlormadinone font l'objet d'un avis de réévaluation séparé.

³ Source : ANSM Répertoire des spécialités pharmaceutiques : déclaration d'arrêt de commercialisation de LUTENYL 3,75 mg : 31/03/2022

	Périmètre de l'indication concerné par la demande : Le laboratoire ne sollicite pas de prise en charge dans les indications : LUTENYL 3,75 mg : « en association à un estrogène dans le cadre d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS), chez des femmes ménopausées et non hystérectomisées. » LUTENYL 5 mg, dans les indications : – « chez la femme ménopausée pour des cycles artificiels en association avec un estrogène. – chez la femme avant la ménopause, anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique). – chez la femme avant la ménopause, manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques (mastodynies non sévères) » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : – LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol), comprimé sécable : 18/11/1983 – LUTENYL 3,75 mg (acétate de nomégestrol), comprimé : 10/09/2004 Date des rectificatifs et teneur : 11/12/2017 : mise à jour du RCP sur le risque de méningiome.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : 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, LUTENYL (acétate de nomégestrol) 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 LUTENYL (acétate de nomégestrol) 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 nomégestrol est un progestatif de synthèse.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, LUTENYL (acétate de nomégestrol) est pris en charge dans l'indication de l'AMM en Belgique, Italie, Luxembourg, Portugal.

Rappel des évaluations précédentes	La Commission a évalué les spécialités LUTENYL (acétate de nomégestrol) aux dates suivantes : – Avis de d’inscription du 4 juillet 1984 (pour le dosage 5 mg) – Avis de renouvellement d’inscription du 6 janvier 2000 – Avis d’inscription du 8 juin 2005 (pour le dosage 3,75 mg) – Avis de renouvellement d’inscription du 21 janvier 2009 – 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 en date du 3 février 2016 : SMR IMPORTANT dans les indications : – ménopause confirmée (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 – anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanio-ménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique) – hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes, – manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques
Evaluation par la Commission	– Calendrier d’évaluation – Date d’examen et d’adoption : 12 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes : Fibrome Info France, Imagyn – 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 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'hypérestrogénie ou syndrome prémenstruel (SPM)⁴.

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 emblématiques⁵. Les troubles climatériques incluent les bouffées vasomotrices (BVM) et 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 règles⁶. 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 mésoenchymateuses 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.

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.

Épidémiologie

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible. Selon les données de l'assurance maladie OPEN MEDIC, le nombre de patientes ayant bénéficié d'une prescription de spécialité à base d'acétate de nomégestrol (LUTENYL ou un de ses génériques) était de 36 820 patientes en 2022.

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

La prise en charge des mastodynies est variable, pouvant aller des traitements locaux à type de massages au traitement pharmacologique par voie générale. Les progestatifs sont largement utilisés par voie orale dans cette indication surtout en France, le plus souvent, en cas de mastodynie sévère, à

⁴ Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 1495-501

⁵ 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.

⁶ 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.

dose et séquence antigonadotropes pour diminuer les taux d'estrogènes circulants et renforcer ainsi leur activité antiestrogénique.

En cas de myome utérin asymptomatique, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical⁷. À l'exception des myomes sous-muqueux symptomatiques qui relèvent en première intention d'une prise en charge chirurgicale, le traitement de 1^{ère} 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 ménorragies 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.

Dans le cas des 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/CNGOF⁸ sur le traitement hormonal de la ménopause (THM) indiquent qu'il est recommandé de privilégier le 17b β -estradiol ou le valérate d'estradiol associés à la progestérone micronisée ou la dydrogestérone au moins 12 jours par mois (grade B).

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

⁸ 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.

Chez la femme hystérectomisée, il est recommandé d'utiliser l'estradiol ou le valérate d'estradiol seul, sans progestérone ou progestatif associé (grade B).

Les recommandations de l'ANSM mises à jour en 2021 précisent les conditions de prescription de l'acétate de nomégestrol 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 nomégestrol au dosage de 5 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)⁹

Le rapport bénéfice/risque de l'acétate de nomégestrol au dosage de 5 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 :

- 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.

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 :

⁹ Indication hors AMM de LUTENYL (acétate de nomégestrol)

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				
Génériques d'acétate de chlormadinone ¹⁰ dosés à 5 mg et 10 mg, comprimé (chlormadinone) SANOFI-AVENTIS FRANCE	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.	03/02/2016	IMPORTANT	-
DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé (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 association avec un estrogène). Mastopathies bénignes.	03/02/2016	IMPORTANT	-
COLPRONE 5 mg, comprimé (médrogestérone) BIODIM	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. Cycle artificiel en association avec un estrogène. Dysménorrhée.	03/02/2016	IMPORTANT	-
UTROGESTAN 100 mg, capsule molle orale ou vaginale + génériques UTROGESTAN 200 mg, capsule molle orale ou vaginale +génériques (progestérone)	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),	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	-

¹⁰ Les spécialités de référence LUTERAN (chlormadinone) n'ont plus d'AMM valide, seuls des génériques ont l'AMM.

- 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 12ème 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).

➔ 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 anomalies de la durée du cycle, les hémorragies génitales fonctionnelles, les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles, chez la femme ménopausée : les cycles artificiels 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 avec l'acétate de nomégestrol. Les données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont le rapport de l'étude EPI-PHARE¹¹, étude pharmaco-épidémiologique sur une cohorte française réalisée à partir du système national des données de santé (SNDS), qui avait pour objectif d'évaluer en vie réelle le risque de méningiome associé à l'utilisation prolongée d'acétate de nomégestrol chez les femmes (cf paragraphe 3.4 données d'utilisation), et l'actualisation des données de tolérance.

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)⁴⁵. Ce travail, reposant sur des références bibliographiques, a conduit à recommander les médicaments à base d'acétate de chlormadinone dans des indications restreintes.

¹¹ 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.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Sans objet.

3.3 Profil de tolérance

Eléments de contexte

Pour rappel, en 2014, la Commission de la Transparence avait réévalué le 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'Afssaps¹² diffusé en février 2008¹³. 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^{14,15,16} dérivé de la progestérone ayant des propriétés anti-androgéniques, ce qui avait donné lieu, en 2020, à 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 prostate¹⁷.

En février 2019^{18,19}, 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 (LUTERAN²⁰ et génériques) ou d'acétate de nomegestrol (LUTENYL et génériques) à des doses thérapeutiques.

Suite à la publication des données du groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM/CNAM EPI-PHARE concernant le risque de méningiome identifié avec les spécialités à base de nomegestrol 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'évaluation²¹ et ses conclusions scientifiques²², 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

¹² Devenue ANSM.

¹³ Afssaps. Traitement hormonal de la ménopause (THM). Point d'information. Février 2008

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 cyproterone 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 ANSM. DPHC. Février 2019.

¹⁹ ANSM. Luteran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de nomegestrol) 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>

²⁰ Cette spécialité de référence n'a plus d'AMM valide en France, seuls des génériques ont une AMM valide.

²¹ [Art 31PhV - Nomegestrol-Chlormadinone - EMEA-H-A-31-1510 - assessment report \(europa.eu\)](#)

²² [Art 31PhV - Nomegestrol-Chlormadinone - EMEA-H-A-31-1510 - Annex II \(europa.eu\)](#)

conclusions de cette réévaluation européenne²³. 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 spécialités²⁴ non retenues dans le cadre de la réévaluation européenne.

Le laboratoire a effectué une recherche bibliographique sur PubMed entre 2018 et 2023 qui a identifié 11 publications portant sur l'association entre l'acétate de nomégestrol et le méningiome^{25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35}. L'ensemble de ces publications ont été discutées lors de la réévaluation européenne du bénéfice/risque.

Données du PSUR

Le dernier PSUR disponible couvre la période allant du 01/02/2018 au 31/01/2021. En cumulé, jusqu'au 31/01/2018, l'exposition aux spécialités contenant de l'acétate de nomégestrol est estimée à environ 2 587 321 femme-années. Sur la période cumulée du 01/02/2018 jusqu'au 31/01/2021, il a été rapporté 2 449 notifications spontanées, dont 808 graves (1 641 cas étant donc non graves).

Parmi les cas graves, le SOC avec les pourcentages de signalement les plus élevés est le SOC « Néo-plasies bénignes ou malignes et non spécifiées (dont kystes et polypes) » (247 cas graves dont 236 cas de méningiomes, suivi du SOC « Blessure, intoxications et complications liées aux procédures » (16,56 %, 125 notifications) et les troubles du système nerveux (8,74 %, 66 cas).

Un total de 236 cas de méningiomes (dont 227 ont pour origine la France) a été enregistré au cours de la période du 01/02/2018 au 31/01/2021. Sur ces 236 cas, 145 ont été confirmés médicalement.

Données du RCP

Les résumés des caractéristiques du produit de LUTENYL (acétate de nomégestrol) ont été actualisés suite à l'arbitrage européen en ajoutant notamment dans la section concernant les effets indésirables

²³ [Art 31PhV - Nomegestrol-Chlormadinone - EMEA-H-A-31-1510 - divergent positions to CHMP opinion \(europa.eu\)](#)

²⁴ ANSM DHPC Novembre 2022

²⁵ Devalckeneer A, Aboukais R, Bourgeois P, et al. Preliminary report of patients with meningio-mas exposed to Cyproterone Acetate, Nomegestrol Acetate and Chlormadinone Acetate – Monocentric ongoing study on progestin related meningiomas. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2021. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106959.

²⁶ Malaize H, Samoyeau T, Zanella M, et al. Evolution of the neurosurgical management of progestin - associated meningiomas: a 23-year single - center experience. *Journal of Neuro-Oncology*. 2021;152:279-88. doi:10.1007/s11060-021-03696-9.

²⁷ Graillon T, Boissonneau S, Appay Ret al. Meningiomas in patients with long-term exposure to progestins: Characteristics and outcome. *Neurochirurgie*. 2021;67:556–63. doi:10.1016/j.neuchi.2021.04.018.

²⁸ Apra C, Roblot P, Alkhayri A, et al. Female gender and exogenous progesterone exposure as risk factors for sphenoidal meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2020;149:95–101. doi:10.1007/s11060-020-03576-8.

²⁹ Samarut E, Lugat A, Amelot A, et al. Meningiomas and cyproterone acetate: a retrospective, monocentric cohort of 388 patients treated by surgery or radiotherapy for intracranial meningioma. *Journal of Neuro-Oncology*. 2021;152:115–23. doi:10.1007/s11060-020-03683-6.

³⁰ Champagne P-O, Passeri T, Froelich S. Combined hormonal influence of cyproterone acetate and nomegestrol acetate on meningioma: a case report. *Acta Neurochirurgica*. 2019;161:589–92.

³¹ Passeri T, Champagne P-O, Bernat A-L, et al. Spontaneous regression of meningio-mas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients. *Acta Neurochirurgica*. 2019;161:761–5. doi:10.1007/s00701-019-03848-x.

³² AbiJaoude S, Marijon P, Roblot P, et al. Sustained growth of intraosseous hormone-associated meningiomas after cessation of progestin therapy. *Acta Neurochirurgica*. 2021;163:1705–10. doi:10.1007/s00701-021-04781-8.

³³ Devalckeneer A, Aboukais R, Faisant M, et al. Progestin-related WHO grade II meningiomas behaviour – a single- institution comparative case series. *Neurosurg Rev*. 2022; 45(2) : 1691-1699

³⁴ Samoyeau T, Provost C, Roux A, et al. Meningioma in patients exposed to progestin drugs: results from a real-life screening program. *J NeuroOncol*. 2022; 160(1): 127-136

³⁵ Hoisnard L, Laanani M, Passeri T, et al. Risk of intracranial meningioma with three potent progestogens : A population-based-case-control study. *Eur J Neurol*. 2022; 29: 2801-2809

des informations sur la survenue rare du cancer de l'ovaire (étude MWS)³⁶, le risque de développer une maladie thrombo-embolique³⁷, de présenter un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (étude WHI)³⁸ ainsi qu'en décembre 2017³⁹ sur la survenue de cas de méningiomes en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs mois à plusieurs années). Le RCP et la notice ont été modifiés en décembre 2017, en France uniquement, en raison du refus initial des autorités européennes de prendre en compte ce risque. Il a été mentionné dans les RCP européens, en octobre 2018, lors de l'évaluation européenne du rapport de sécurité périodique du nomégestrol (PRAC). L'acétate de nomégestrol est contre-indiqué chez les patientes présentant un méningiome ou des antécédents de méningiome.

3.4 Données d'utilisation

→ Etude épidémiologique du GIS EPI-PHARE

L'objectif principal de l'étude EPI-PHARE était d'évaluer en vie réelle le risque de méningiome associé à l'utilisation prolongée chez les femmes d'acétate de nomégestrol, progestatif de synthèse qui possède une activité progestative puissante aux dosages de 3,75 et 5 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 comparait 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 nomégestrol et chez celles ayant arrêté prématurément la prise d'acétate de nomégestrol et ayant ainsi été très faiblement exposées. Les participantes étaient considérées comme exposées lorsqu'elles avaient reçu une dose cumulée supérieure à 150 milligrammes d'acétate de nomégestrol au cours des six premiers mois et très légèrement exposées (groupe contrôle) lorsqu'elles avaient reçu une dose cumulée inférieure ou égale à 150 milligrammes.

Description de la population de l'étude

Après extraction des données du SNDS, 1 648 035 patientes du régime général avec au moins une délivrance d'acétate de nomégestrol entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2017 ont été identifiées. Parmi elles 22,0% (N= 363 064) utilisaient de l'acétate de nomégestrol en 2006 et ont été exclues de l'analyse principale. L'instauration d'acétate de nomégestrol entre le 1er janvier 2007 et 31 décembre 2017 a concerné 1 255 080 patientes. Après exclusion des patientes de moins de 10 ans (n=1

³⁶ La réévaluation par la Commission en date du 28 mai 2014 des traitements hormonaux de la ménopause mentionnait que les études observationnelles sont en faveur d'une augmentation de risque associée à la prise d'estrogènes seuls et d'une augmentation moindre du risque associée à la prise de traitements estroprogestatifs.

³⁷ La réévaluation par la Commission en date du 28 mai 2014 des traitements hormonaux de la ménopause mentionnait qu'aucun essai randomisé n'a été réalisé afin de confirmer l'absence d'augmentation du risque thromboembolique veineux associé à la prise d'estrogènes transdermiques et d'estroprogestatifs contenant de la progestérone ou des dérivés pregnanes observées dans les études épidémiologiques.

³⁸ La réévaluation par la Commission en date du 28 mai 2014 des traitements hormonaux de la ménopause mentionnait que les données de suivi de l'étude WHI ont confirmé les données précédentes en les complétant : l'augmentation de risque cardiovasculaire est limitée aux femmes de plus de 60 ans prenant un traitement par estrogènes conjugués équinés et MPA, et disparaît à l'arrêt du traitement, les données de suivi mettent en évidence une diminution du risque d'infarctus du myocarde associé à la prise d'estrogènes seuls chez les femmes de 50 à 59 ans. Les études randomisées n'ont pas montré de différence de risque entre les traitements estrogéniques seuls ou associés au MPA. L'augmentation de risque d'accident vasculaire cérébral associé à la prise d'estroprogestatif et d'estrogène disparaît à l'arrêt du traitement. Le traitement par tibolone est lui aussi associé à une augmentation du risque d'AVC.

³⁹ Le RCP des génériques a été modifié en avril 2018.

355) ou de plus de 70 ans (n=2 454), des patientes avec une neurofibromatose de type 2 (n=219), des patientes avec antécédent de méningiome ou tumeur bénigne du cerveau (n=959), des patientes ayant eu une délivrance d'acétate de cyprotérone (n=25 534) et des patientes ayant eu une délivrance d'acétate de chlormadinone (n=162 272), des patientes décédées (n=508) avant le début du suivi (débutant 6 mois après la première délivrance d'acétate de nomégestrol), 1 060 779 patientes ont été incluses dans la cohorte principale dont 535 115 (50,4 %) dans le groupe « exposé » et 525 664 (49,6%) dans le groupe contrôle.

Les patientes avaient un âge moyen de 39,6 ans et un âge médian de 42 ans [Q1- Q3 : 33-47]. Les durées moyennes du suivi dans les deux groupes étaient respectivement de 1,7 année pour les femmes du groupe exposé et 4,6 années pour les femmes du groupe contrôle.

L'étude a donc inclus 1 060 779 femmes âgées de 10 à 70 ans vivant en France qui ont commencé l'acétate de nomégestrol entre 2007 et 2017, avec un suivi jusqu'en fin 2018. Les patientes avaient eu au moins un remboursement d'acétate de nomégestrol (comprimés à 3,75 mg ou 5 mg) et aucun antécédent de méningiome, de tumeur cérébrale bénigne, de neurofibromatose de type 2, ni prise d'acétate de cyprotérone ou d'acétate de chlormadinone. 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.

Le critère principal de jugement était chirurgie (résection ou décompression) ou radiothérapie pour un ou plusieurs méningiomes intracrâniens.

Résultats

Le nombre annuel d'instaurations d'acétate de nomégestrol diminuait de 2007 à 2017, passant de 141 758 à 60 049 (conséquence à la fois du design de l'étude et d'une vraie baisse d'utilisation).

Les femmes avec un ou plusieurs méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie étaient au nombre de 171 pour 884 716 personnes-années de suivi dans le groupe exposé et 169 pour 2 418 616 personnes-années de suivi dans le groupe contrôle. L'incidence du méningiome dans les deux groupes était respectivement de 19,3 et 7,0 pour 100 000 personnes-années (risque relatif brut 2,8, [intervalle de confiance à 95% 2,2 à 3,4] ; hazard ratio ajusté sur l'âge (HRa) 4,5 [3,5 à 5,7]). Le hazard ratio ajusté pour une dose cumulée d'acétate de nomégestrol de plus de 6 grammes était de 12,0 [8,8 à 16,5]. Le risque de méningiome dans le groupe exposé ayant arrêté l'exposition pendant au moins un an et sans reprise était identique à celui du groupe témoin (HRa 1,0 [0,8 à 1,3]). La localisation des méningiomes dans la partie antérieure et moyenne de la base du crâne était plus spécifique de l'exposition à l'acétate de nomégestrol.

L'âge était fortement lié au risque de méningiome (340 cas pour 1 060 779 femmes et 3,3 millions de personnes-années de suivi) avec pour la tranche d'âge 25-34 ans en référence, un hazard ratio [HR] de 0,2 [IC 95% 0,0-1,3] pour les moins de 25 ans ; 4,4 [2,4-8,0] pour les 45 à 54 ans et 4,6 [2,4-8,8] pour les 55 ans et plus.

Le nombre de cas de méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie attribuable à l'exposition à l'acétate de nomégestrol en France a été estimé à 715 en 12 ans (60 cas par an). Durant ces années 2007-2018 près de la moitié des femmes (45,9%) avaient repris l'acétate de nomégestrol après le traitement du méningiome.

Conclusion de l'étude

Cette étude montre une association dose-dépendante entre l'utilisation prolongée d'acétate de nomégestrol et le risque de méningiome nécessitant un traitement invasif. Au-delà d'une dose cumulée de 1,2 gramme, le risque était doublé et après 6,0 grammes multiplié par douze. Le risque de méningiome dans le groupe ayant arrêté l'utilisation pendant au moins un an et sans reprise n'était pas significativement différent de celui du groupe témoin.

Ces résultats étaient comparables à ceux obtenus pour l'acétate de cyprotérone, bien que l'amplitude du risque soit moins forte. En revanche, la population concernée est plus importante et plus âgée avec l'acétate de nomégestrol qu'avec l'acétate de cyprotérone, de sorte que le nombre de cas attribuables est du même ordre (60 cas par an en France).

Le mécanisme biologique sous-jacent n'est pas encore complètement connu.

Données de prescriptions

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

- Pour l'année 2014, 664 056 boîtes de LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol), 412 440 boîtes de LUTENYL 3,75 mg (acétate de nomégestrol), 4 461 boîtes de spécialités génériques dosées à 5 mg.
- Pour l'année 2022, 26 995 boîtes de LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol), 10 978 boîtes de LUTENYL 3,75 mg (acétate de nomégestrol), 320 235 boîtes de spécialités génériques dosées à 5 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 de traitements à base de progestatif de synthèse et à proposer la réalisation d'une IRM cérébrale chez les femmes âgées 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 ans⁴⁰.

⁴⁰ SYNGOF. Risque de méningiome et utilisation de macroprogestatifs. Rapport de la Commission Gynécologie Médicale du CNGOF – Dr Geoffroy ROBIN, Président. 30 juin 2020.

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 ans⁴¹. Le méningiome constitue le type de tumeur intracrânienne le plus courant à partir de 35 ans⁴². Cette incidence est sous-estimée étant donné le caractère subclinique de méningiomes retrouvés fortuitement dans des études d'imagerie cérébrale systématique⁴³. 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 génétiques⁴⁴. 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.

Données avec l'acétate de nomégestrol

Cette réévaluation du service médical rendu des spécialités à base d'acétate de nomégestrol 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 nomégestrol chez les femmes, ce risque étant mentionné dans le RCP du médicament depuis décembre 2017.

Plusieurs cas de méningiomes intracrâniens ont été rapportés lors d'expositions prolongées à l'acétate de nomégestrol pendant plusieurs années avec pour certains une réduction de volume de la tumeur lors de l'arrêt du traitement.

L'étude EPI-PHARE montre une **association forte et dose-dépendante entre l'utilisation d'acétate de nomégestrol (dosé à 3,75 ou 5 mg) et le méningiome traité par chirurgie ou radiothérapie**. Plus de 1 600 000 femmes affiliées au Régime Général de l'assurance maladie ont utilisé de l'acétate de nomégestrol en comprimés dosés 5 mg ou plus rarement à 3,75 mg entre 2006 et 2017. Le risque absolu de méningiome chez les femmes qui ont utilisé l'acétate de nomégestrol durant 10 à 30 ans est de 2/1 000 personnes-années. Le risque était multiplié par plus de 12 au-delà d'une exposition cumulée de 6 grammes (soit par exemple plus de 5 ans de traitement avec 5 mg / jour 20 jours par mois ou plus de 10 ans de traitement à 5 mg / jour 10 jours par mois).

Le risque augmente fortement avec l'âge.

⁴¹ 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.

⁴² 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.

⁴³ 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.

⁴⁴ Enquête concernant les méningiomes et l'acétate de cyprotérone. Présentée en Comité technique de pharmacovigilance le 18 juin 2019.

En France, le nombre de cas de méningiomes traités attribuables à l'exposition à l'acétate de nomégestrol a été de 700 entre 2007 et 2018.

Comme pour l'acétate de cyprotérone, les méningiomes localisés dans la partie antérieure et moyenne de la base du crâne étaient particulièrement associés à l'exposition prolongée à l'acétate de nomégestrol ; le risque diminuait après l'arrêt de l'acétate de nomégestrol. L'ensemble des éléments caractérisent une relation de nature causale même si le mécanisme biologique sous-jacent n'est pas encore complètement connu.

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

Sur la base de cette étude et de l'ensemble des données disponibles sur le risque de méningiome avec le nomégestrol, plusieurs mesures réglementaires restrictives modifiant 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 nomégestrol 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 gynécologie⁴⁵. Parmi les indications de l'AMM, le rapport bénéfice/risque est FAVORABLE pour l'acétate de nomégestrol au dosage de 5 mg (LUTENYL et génériques) chez la femme en âge de procréer, lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées, uniquement dans les indications : hémorragies fonctionnelles, ménorragies liées aux fibromes en préopératoire, 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). 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 LUTENYL (acétate de nomégestrol) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

⁴⁵ 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.

Compte tenu de la surveillance nécessaire liée au risque de survenue de méningiome, LUTENYL (acétate de nomégestrol) 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 LUTENYL (acétate de nomégestrol) 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.

Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestérone insuffisante ou absente, notamment les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes

LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) 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, LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) 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 progestatifs⁴⁶.

Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestérone insuffisante ou absente, notamment les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques

LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) est un traitement de seconde intention uniquement dans les mastodynies cycliques 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.

⁴⁶ 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.

Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestérone insuffisante ou absente, notamment les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique)

Il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique des anomalies de la durée du cycle menstruel pour l'acétate de nomégestrol.

Chez la femme ménopausée : en association à un estrogène dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif (THS)/cycles artificiels

Il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour l'acétate de nomégestrol 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 risque⁴⁵.

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 Chez la femme ménopausée : en association à un estrogène dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif (THS)/cycles artificiels (LUTENYL 3,75 mg et 5 mg (acétate de nomégestrol))

- ➔ 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 nomégestrol 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 LUTENYL (acétate de nomégestrol) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

LUTENYL (acétate de nomégestrol) 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 LUTENYL (acétate de nomégestrol) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles chez la femme ménopausée : en association à un estrogène dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif (THS)/cycles artificiels.

5.3.2 Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique) (LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol))

- ➔ Les anomalies de la durée du cycle peuvent entraîner une altération importante de 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.
- ➔ Il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour l'acétate de nomégestrol dans les anomalies de la durée du cycle menstruel.

➔ 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 LUTENYL (acétate de nomégestrol) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

LUTENYL (acétate de nomégestrol) 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 LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique).

5.3.3 Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes (LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol))

- ➔ 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.
- ➔ LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) 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, LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) 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 LUTENYL (acétate de nomégestrol) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

LUTENYL (acétate de nomégestrol) 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 LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) est important chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux 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 %**

5.3.4 Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques (LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol))

- ➔ 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 manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques non sévères, il est important uniquement dans les mastodynies cycliques sévères associées à une mastopathie, dans le respect des conditions de prescription et de surveillance en lien avec le risque de méningiome.
- ➔ LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) est un traitement de seconde intention uniquement dans les mastodynies cycliques 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 LUTENYL (acétate de nomégestrol) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

LUTENYL (acétate de nomégestrol) 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 LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) est important uniquement chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles dans les mastodynies cycliques 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 chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques autres que celles sévères associées à une mastopathie.

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 de LUTENYL (acétate de nomégestrol) ou d'un générique était de 36 820 patientes.

La population cible est estimée à 36 820 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 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, LUTENYL (acétate de nomégestrol) 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 LUTENYL (acétate de nomégestrol) 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 spécialités génériques de LUTENYL (acétate de nomégestrol).