



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juillet 2023

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. LUTENYL - Examen — Réévaluation SMR / CHLORMADINONE VIATRIS — Examen – Réévaluation SMR

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer aux deux dossiers suivants, pour lesquels l'expert est le même. Nous faisons entrer Monsieur Froelich.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens de Monsieur Froelich, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

(Monsieur le Professeur Sébastien Froelich rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Froelich. Merci de vous joindre à nous, désolé pour ce petit retard. Nous allons donc voir avec vous deux produits, LUTENYL et CHLORMADINONE. Nous allons commencer par LUTENYL qui va nous être présenté par notre chef de projet, ensuite nous aurons les contributions de deux associations, Fibrome Info France et IMAGYN, puis votre intervention et ensuite, Dominique Lutton qui est expert interne à la CT. Merci à tous de n'être pas trop long pour que nous ayons du temps pour discuter. Je passe la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous allons voir les deux spécialités en même temps, à base de nomégestrol et de chlormadinone. C'est une réévaluation de deux progestatifs de synthèse. LUTENYL est générique, et pour la CHLORMADINONE, il y a uniquement de spécialités génériques disponibles puisque LUTERAN n'a plus d'AMM valide.

Ce sont des médicaments qui se prennent par voie orale, disponibles en ville et à l'hôpital, dont les indications sont variées et qui concernent à la fois la femme avant la ménopause et la femme ménopausée. Il s'agit des anomalies de la durée du cycle, des hémorragies génitales fonctionnelles, des dysménorrhées, du syndrome prémenstruel, des mastodynies cycliques et chez la femme ménopausée, des cycles artificiels en association avec un œstrogène. Par ailleurs, la CHLORMADINONE a une indication dans l'endométriose que n'a pas le nomégestrol.

Cette réévaluation faite suite à l'identification d'un risque de méningiome avec ces deux molécules. Lorsque la commission avait évalué ANDROCUR, l'acétate de cyprotérone, en octobre 2020, cette molécule avait montré un risque important de méningiome. Ce médicament était indiqué dans le cancer de la prostate et l'hirsutisme. À l'époque, il y avait déjà un signal sur ces deux molécules et la commission avait souhaité les réévaluer.

Un élément de contexte est le fait qu'en 2014, la commission avait réévalué tous les traitements hormonaux de la ménopause, donc à la fois les progestatifs et les œstrogènes, avec une réévaluation du service médical rendu et notamment la tolérance à long terme de ces médicaments. Les tumeurs du système nerveux central faisaient partie des risques évalués, mais à l'époque, il n'y avait pas de démonstration suffisante. Les données étaient de niveau de preuve limité pour pouvoir conclure.

Par ailleurs, cette réévaluation avait mis en lumière :

Commission de Transparence

LUTENYL - Examen — Réévaluation SMR / CHLORMADINONE VIATRIS
— Examen – Réévaluation SMR

- certains risques avec ces molécules, avec des variations selon les associations (œstrogènes seuls ou oestroprogestatifs) et des nuances parfois selon les formes pharmaceutiques ;
- l'identification du risque de cancer du sein, d'un risque cardiovasculaire, d'AVC et de cancer de l'ovaire.

Ce dernier risque concerne les œstrogènes seuls. À l'époque la commission avait maintenu le SMR important et redéfini la place dans la stratégie thérapeutique du traitement substitutif de la ménopause.

Sur l'origine de ce signal de méningiome, en février 2019, l'ANSM avait informé les professionnels de santé sur ce risque avec l'utilisation de ces deux molécules à doses thérapeutiques. En juin 2021, il y a eu la publication de deux grandes études de cohorte du groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE qui avaient confirmé ce risque avec ces deux molécules et l'ANSM avait restreint leurs indications, imposé une surveillance par imagerie et modifié les conditions de prescription et de délivrance.

Ensuite, l'ANSM avait saisi le PRAC en vue d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque. En octobre 2022, l'EMA avait maintenu le rapport bénéfice/risque dans les indications de l'AMM et l'ANSM avait émis une opinion divergente sur la réévaluation européenne. En novembre 2022, l'ANSM avait informé les professionnels de santé et maintenu ses recommandations locales sur le rapport bénéfice/risque.

Les recommandations de l'ANSM sont les suivantes. Le rapport est maintenu favorable dans l'endométriose, les hémorragies fonctionnelles, les ménorragies liées au fibrome uniquement en pré-opératoire et les mastopathies sévères. Dans toutes les autres indications, ces traitements sont à proscrire, avec la précision que le traitement doit être le plus court possible et réévalué au minimum une fois par an.

Cela s'accompagne de mesures de surveillance en termes d'imagerie par IRM et de l'obligation pour la patiente et le médecin de co-signer annuellement une attestation d'information pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, et l'obligation pour le pharmacien de vérifier cette co-signature pour délivrer le médicament.

Les données disponibles sont deux études de cohorte de type « exposé/non exposé » qui reposent sur les données du SNDS chaînées avec les données du PMSI, donc des cohortes importantes de patientes avec l'identification d'un risque dose-dépendant de méningiome. Je précise que fin juin, une nouvelle étude EPI-PHARE a concerné sept autres progestatifs et a mis en lumière également un risque avec trois autres molécules : la promégestone, la médrogestone et la médroxyprogestérone. On rappellera certainement ces dossiers afin que vous les réévaluiez prochainement.

Dans cette nouvelle étude EPI-PHARE, il n'y a pas eu de surrisque identifié avec trois molécules, la progestérone, la dydrogestérone et les dispositifs intra-utérins hormonaux à base de lévonorgestrel. Pour le diénogest, il n'y a pas de surrisque identifié pour le moment, mais cette molécule est remboursable depuis très peu de temps.

Je vais laisser la parole aux experts, Sébastien Froelich et Dominique Luton.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Là, on va parler des deux, que ce soit le LUTENYL ou le LUTERAN, en sachant qu'il y en a un qui a une indication en plus qui est l'endométriose, et que pour les deux, sont tombées toutes les indications de type substitution de la ménopause, dysménorrhée, etc., qui sont passées du côté de la balance bénéfique/risque négative.

Comme vous l'avez compris, il est devenu très difficile de prescrire des progestatifs maintenant, en tout cas pour les gynécologues. Il y a eu cette alerte sur l'ANDROCUR avec un très fort odds ratio de survenue de méningiomes, ce qui a fait qu'il y a eu un encadrement très strict de la prescription d'ANDROCUR avec double signature par le médecin et la patiente, plus éventuellement une surveillance IRM en cas de symptômes.

Il se trouve que dans la deuxième partie de l'étude EPI-PHARE, on a mis en évidence le fait qu'était concernée aussi l'acétate de nomégestrol et l'autre, avec des odds ratios qui sont néanmoins moins importants, en termes de risque, puisque l'ANDROCUR est quelque chose comme un risque multiplié par 20 alors que pour ceux-là, ce sont des risques multipliés par 5 à 8, je crois.

Une fois ceci mis en évidence, l'étude faite sur les données de santé publique est assez convaincante, même s'il y avait eu un certain nombre de rétracteurs sur ces études. Quand on regarde de près, d'après ce que j'ai compris, et Monsieur Froelich me dira si c'est le cas ou non, on ne parle pas de n'importe quel type de méningiome parce qu'ils ont des localisations assez particulières et quand on regarde précisément, on a quand même l'impression qu'il y a à la fois un contexte épidémiologique et nosiopathologique qui permet d'expliquer cette augmentation de la prévalence.

La situation aujourd'hui, c'est que l'ANSM a défini un reliquat d'indication avec un rapport bénéfique/risque qui reste positif pour l'acétate de nomégestrol et de chlormadinone, moyennant un certain nombre de précautions qui sont une prescription « courte » à la plus petite dose possible, et réévaluée tous les ans, encadrée par un double système déclaratif et éventuellement une surveillance IRM.

Pourquoi ? Parce que ces études ont aussi montré que l'effet était dose-dépendant dans le temps d'une part et que d'autre part, à l'arrêt du progestatif, on retrouvait finalement le risque basal.

Du coup, du côté des gynécologues, a-t-on besoin de ces molécules pour traiter les patientes ? À ce jour, la réponse est oui. On conserve malgré tout la nécessité d'avoir dans la pharmacopée ce type de progestatif, puisque de toute façon il n'y en a pas d'autres. Tous ceux qui avaient été présentés à la commission de la transparence sous différentes formes ont eu des difficultés d'études méthodologiques et ont tous été un peu recalés.

En gros, compte tenu des éléments dont nous disposons, du risque identifié et des mesures mises en place, mon opinion est qu'il faut leur conserver une place dans la stratégie thérapeutique avec un SMR qui pour moi reste important parce que l'ANSM leur a laissé une balance bénéfique/risque positive et qu'on met en place une surveillance particulière.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Monsieur Froelich ?

M. le Pr FROELICH.- Je voulais faire un bref rappel sur les méningiomes. C'est une tumeur cérébrale primitive fréquente. C'est la plus fréquente à partir de 35 ans. Le ratio homme-femme est d'environ 2,4 sur 1, donc c'est plus fréquent chez les femmes. On connaît bien les facteurs de risque : l'irradiation et la neurofibromatose. Maintenant, les facteurs hormonaux sont devenus un facteur de risque important.

Les manifestations cliniques sont variables. C'est une tumeur qui peut être relativement grande en fonction de la localisation. La chirurgie comporte un certain nombre de risques et parfois des risques importants. C'est pour cela que si on peut l'éviter en supprimant le risque d'avoir un méningiome, c'est un bénéfice qui n'est pas négligeable pour les patients.

La particularité des méningiomes et des progestatifs, cela a été très bien montré avec l'acétate de cyprotérone, c'est qu'à l'arrêt du médicament, le méningiome régresse, donc une intervention chirurgicale et ses conséquences peuvent être évitées.

Une étude épidémiologique a été publiée dans BMJ il y a maintenant deux ans, qui a prouvé le lien entre l'acétate de cyprotérone et les méningiomes. L'étude portait sur environ 500 patientes qui ont été opérées et pour une bonne majorité d'entre elles, l'opération aurait pu être évitée. L'effet-dose est très important. Plus on prend ces traitements longtemps plus le risque est élevé et la régression est très fréquente avec l'acétate de cyprotérone. Une particularité est la localisation.

Ces méningiomes sont localisés dans un endroit particulier, plutôt dans la base du crâne antérieure et c'est là où les chirurgies sont techniques, puisque c'est sous le cerveau et donc difficile à atteindre, ou dans la convexité antérieure le plus souvent. Ils sont très souvent multiples.

On a bien montré cela dans de nombreuses études. Depuis quelques années, les équipes ont multiplié les études sur le sujet. Deux autres progestatifs, ceux qui sont évoqués aujourd'hui, ont été mis en cause. On a publié il y a quelques années les premiers cas de lien avec LUTENYL, LUTERAN et les méningiomes, montrant un peu les mêmes caractéristiques, c'est-à-dire un effet dose, une régression à l'arrêt du traitement et un caractère multiple assez fréquent.

De ces études, deux ont été publiées, un peu similaires à celles qui avaient été faites pour l'acétate de cyprotérone, qui ont montré à peu près la même chose, un risque un peu moindre pour l'acétate de chlormadinone par rapport à l'acétate de cyprotérone, mais des conclusions assez similaires.

Mais en sommes là aujourd'hui et cela a bien sûr abouti à des recommandations pour les prescripteurs, des recommandations d'une surveillance particulière, mais aussi un ajustement des indications de ces traitements. Le Professeur Luton l'a exprimé.

Effectivement, d'autres progestatifs sont à l'étude avec des liens qui sont clairement moins forts, mais qui nécessitent néanmoins certaines recommandations de prudence. Les trois progestatifs pour lesquels le lien est le plus fort sont effectivement l'acétate de cyprotérone et, de manière assez similaire, l'acétate de nomégestrol et l'acétate de chlormadinone.

On a mis en évidence récemment quelque chose d'assez intéressant, et je terminerai par cela. Sur ces produits, les méningiomes sont également souvent ce que l'on appelle des ostéoméningiomes. C'est-à-dire qu'ils ont une partie tissulaire intracrânienne, qui est la masse qui compresse le cerveau, et ils créent aussi ce qu'on appelle une hyperostose, c'est-à-dire un épaissement de l'os qui peut parfois être compressif pour des structures comme le nerf optique.

De manière tout à fait étonnante, l'arrêt du médicament entraîne la régression de la partie tissulaire, mais la partie osseuse, d'hyperostose, continue de progresser. Ce sont des données très récentes qui montrent que le phénomène n'est pas encore totalement compris. On sait que ces méningiomes liés aux progestatifs ont un profil mutationnel différent. Cela correspond probablement à une tumeur différente, une entité particulière. Cela s'appelle bien sûr toujours méningiome, mais dans la catégorie des méningiomes, c'est une entité particulière avec un paysage mutationnel différent.

Il y a encore des choses à découvrir sur le sujet. Peut-être qu'un jour on arrivera à identifier les patientes à risque de développer un méningiome lorsqu'elles prennent des progestatifs. Toutes les femmes ne sont probablement pas égales face à ce risque.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Avant la discussion, nous avons deux contributions d'associations.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- La première est celle d'IMAGYN, qui est une association agréée. Ils ont envoyé 200 questionnaires à leur réseau, un peu à l'aveugle parce qu'évidemment ils n'ont pas les traitements connus, et ils n'ont pas eu de réponse, donc ils n'ont pas pu compléter le questionnaire.

Nous avons une contribution de Fibrome Info France qui reproduit sa contribution à l'ANSM de novembre 2020 sur les conditions d'utilisation des traitements hormonaux. Ils rappellent le risque de tumeur cérébrale, de méningiome, qui augmente avec l'âge de la patiente et la durée du traitement. Ils mentionnent également que chez les femmes qui souffrent de fibrome ayant été traitées par LUTENYL ou LUTERAN, le produit a une incidence sur la croissance et l'augmentation du fibrome.

Surtout, ils concluent en émettant un souhait dans le cadre de la réévaluation de ce produit par la HAS, à savoir qu'il soit prescrit uniquement en pré-opératoire pour une durée de 3 à 6 mois après que toutes les autres alternatives aient été envisagées ou portées à la connaissance de la patiente.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Jean-Pierre. Pour les questions, Michel Clanet ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci pour vos présentations. Par pure curiosité scientifique, pour aller un peu plus loin dans ce que vous disiez sur les mécanismes, avons-nous une explication du tropisme pour la base antérieure du crâne de ces méningiomes ?

M. le Pr FROELICH.- Non, nous n'avons pas d'explication très évidente pour l'instant, mais cela aurait probablement quelque chose à avoir avec l'origine embryologique de la dure-mère elle-même, qui n'est pas la même en fonction de la localisation de cette dure-mère sur la base

du crâne ou sur la convexité. C'est à l'étude. Mon équipe ne travaille pas là-dessus, mais l'équipe de la Pitié-Salpêtrière de Michel Kalamarides à l'ICM travaille activement sur ce sujet. Je pense qu'ils vont sortir des choses bientôt.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- François Lacoïn ?

M. le Dr LACOIN, membre de la CT.- Quelles sont les données sur lesquelles repose l'évaluation de l'agence européenne pour qu'il n'y ait pas la même recommandation entre l'agence européenne et l'ANSM ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Je ne me souviens plus trop de la divergence entre les instances européennes et l'ANSM. Pouvez-vous nous les rappeler ou est-ce que vous ne les avez plus non plus ?

Un chef de projet, pour la HAS.- L'ANSM pourra peut-être répondre mais l'EMA a évalué les données transmises par l'ANSM qui étaient les études du SNDS. Imagine que l'EMA avait toutes les données en main pour revoir le BR. Elle n'a pas souhaité le faire. Elle a juste recommandé de mettre des mises en garde et des précautions d'emploi dans le RCP, mais elle n'a pas souhaité retoucher les indications.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Elle est donc moins restrictive que l'ANSM. C'est cela ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Je ne sais pas pourquoi. Je pense qu'au contraire, l'ANSM a fait un boulot adapté et bien ciblé qui permet de prendre en compte le principe de précaution et de nous ouvrir les yeux sur les conséquences de prescription au long cours et sur une large population.

M. le Dr LACOIN, membre de la CT.- Il y a eu une grosse concertation. Nous avons été interrogés à l'ANSM là-dessus et il y a eu une large concertation avant de prendre les décisions.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Il faut savoir qu'avec la saga des progestatifs en France, on revient de loin. Quand on parle du LUTENYL ou du LUTERAN, il y a encore 15 ans, c'était utilisé en contraception en période de 45 ou 50 ans. On a bien élagué toutes les indications. Je ne sais pas si on n'ira pas jusqu'au bout devant le risque identifié et ce que les gens sont prêts à prendre comme risque par rapport à des troubles le plus souvent fonctionnels.

Un autre côté, l'épée de Damoclès pour nous, c'était qu'on nous reprochait de faire trop de chirurgies. Il va bien falloir trouver une solution. Après, il nous reste effectivement tout ce qui est délivrance locale de progestatifs via les dispositifs intra-utérins.

M. le Pr FROELICH.- Je suppose qu'une des raisons pour lesquelles l'agence européenne a des recommandations un peu différentes, c'est que les utilisations de ces produits sont très différentes dans les autres pays européens.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Aussi.

M. le Pr FROELICH.- Par exemple, l'Angleterre, il y a quelques années, avait publié des données sur l'acétate de cyprotérone qui montrait bien qu'ils l'utilisaient seulement à très faible dose. Comme c'est un effet dose, les résultats des publications étaient beaucoup moins clairs que les nôtres parce qu'en France, les utilisations étaient plus fréquentes, à des doses plus élevées et pour des durées plus élevées.

Les Américains commencent seulement à s'intéresser à certains de ces produits parce qu'ils les utilisaient beaucoup moins. Ils viennent de sortir les premières données sur médroxyprogestérone, mais la France est très particulière. Ce n'est pas mon domaine, mais je crois que dans l'utilisation de ces produits et dans l'analyse des données, il y a une spécificité française.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Je confirme la spécificité française dans l'utilisation des progestatives dans les dernières décennies.

M. le Dr LACOIN, membre de la CT.- Du coup, les publications sur le méningiome sont-elles spécifiquement françaises ou sont-elles dans tous les pays d'Europe ?

M. le Pr FROELICH.- Sur le lien entre les progestatifs et les méningiomes, je dirais que c'est quasiment exclusivement français. Il y a eu une étude épidémiologique espagnole il y a quelques années qui a confirmé le surrisque avec l'acétate de cyprotérone, beaucoup plus que ne l'avait montré l'étude anglaise qui, encore une fois, portait sur des doses très faibles. Le lien entre progestatifs et méningiome, oui, c'est quasiment exclusivement français à quelques exceptions près.

Encore une fois, les Américains commencent à s'y intéresser parce qu'ils utilisent la médroxyprogestérone et ils se sont rendu compte d'un lien assez fort avec ce produit, similaire à ce que l'on a avec l'acétate de norgégestrol et chlormadinone, donc ils s'emparent du sujet seulement maintenant.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai une question qui sort un peu de l'évaluation, mais j'imagine qu'il doit y avoir des modèles animaux pour ce genre de choses. Dans ce cas-là, cela confirme-t-il d'une part la relation dose-effet et d'autre part, cela répond-il en partie au problème de topographie des méningiomes, comme on en parlait tout à l'heure ?

M. le Pr FROELICH.- Je parle un peu au nom de l'équipe de la Pitié-Salpêtrière et de l'ICM, mais effectivement, ils ont développé un modèle animal. Je crois que pour l'instant ils n'en ont pas tiré grand-chose.

Par contre, et c'est la beauté de la science, ils ont créé un modèle avec la mutation PI3K qui était un peu mise en cause dans les méningiomes par progestatif, ce qui n'a pas montré forcément grand-chose à l'heure actuelle sur les méningiomes, mais ce qui a montré que les souris en question développaient des cavernomes, une pathologie totalement différente pour laquelle on est en train de développer des thérapies ciblées. C'est tout à fait extraordinaire que des recherches sur le méningiome aient abouti à des solutions pour une autre pathologie.

Je crois que cela va venir, ils ont développé quelque chose, pour répondre plus directement à votre question. Je n'en connais pas les résultats récents.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je comprends mal pourquoi ces progestatifs de synthèse ne sont pas substituables par de la progestérone naturelle pour laquelle apparemment il n'y a pas de surrisque.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- C'est parce que la progestérone naturelle, du fait qu'elle est naturelle, a un effet beaucoup moins puissant sur les récepteurs à la progestérone et que les effets attendus, que ce soit sur les fibromes, sur l'hyperplasie de l'endomètre et autres, sont beaucoup moins marqués avec la progestérone naturelle.

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

M. le Pr FROELICH.- Si je peux me permettre un dernier commentaire, il est important de comprendre, sur l'ensemble de ces progestatifs, que certaines femmes, je pense, ont une prédisposition à ce risque et que l'effet dose ne porte pas seulement sur un seul progestatif. C'est la totalité des traitements qu'aura pris une femme dans sa vie, on l'a bien montré.

C'est clair que la progestérone ou d'autres pour qui on n'a pas montré de surrisque en ne s'intéressant qu'à ce produit ont néanmoins un rôle quand ils s'associent à 10-15 ans de LUTENYL, LUTERAN ou ANDROCUR. Il faut associer tout cela, et c'est la dose cumulée de tout cela qui crée aussi le risque.

La grossesse fait partie de cette période à risque. C'est la prise de chaque médicament, plus la période de grossesse, tout cela cumulé, qui crée un surrisque. Je ne sais pas si je suis clair, mais 7 ans d'ANDROCUR ne donneront pas de méningiome. En revanche, 7 ans d'ANDROCUR, plus une grossesse, plus MIRENA, plus un contraceptif faiblement dosé ou de la progestérone naturelle, etc., tout cela crée un environnement qui fait que la patiente aura un méningiome, ou pas si elle n'est pas prédisposée à ce risque.

Nous ne l'avons pas encore montré, mais je pense clairement qu'il y a des femmes qui sont moins prédisposées à ce risque pour une raison que nous n'avons pas encore identifiée. C'est le cumul qui est aussi important.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Dominique Tregoures ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- À ma connaissance, ces molécules ne sont pas restreintes aux gynécologues. Pouvez-vous me le confirmer ? Il me semble que c'est renouvelable par tout médecin.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Il me semble aussi.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Dans ce cas, ne pourrait-on pas déjà restreindre la prescription aux gynécologues ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- De tout ce qu'on vient de dire, cela paraît logique qu'à prescription restreinte, il faille aussi que le type de prescripteur soit restreint.

M. le Pr FROELICH.- Les endocrinologues utilisent aussi ces produits. Je ne suis pas du tout dans mon domaine, mais je vois les patientes venir avec des prescriptions des gynécologues pour beaucoup, mais pas seulement.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Il y a trois spécialités : les gynécologues obstétriciens, les gynécologues médicaux et les endocrinologues.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, c'est ce que j'allais dire. L'idée de la restriction est bonne. Tu as raison, Dominique. Sophie semble d'accord.

M. le Pr FROELICH.- Les dermatologues également sont impliqués dans nos discussions pour l'ANDROCUR. Pour les autres non, mais pour l'ANDROCUR, oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous pouvons mettre les dermatologues aussi, absolument.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ne croyez-vous pas qu'avec les restrictions et la nécessité de faire un papier, ce n'est pas déjà quelque chose qui restreint significativement aux spécialistes ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Pas seulement. Même en intraspécialistes, à mon avis, la prescription va être de plus en plus parcimonieuse.

M. le Pr FROELICH.- Je crois que les prescriptions ont considérablement diminué. Pour l'acétate de cyprotérone, je crois que la chute a été très importante, et pour les autres aussi. L'ANSM l'a bien montré.

M. le Dr LACOIN, membre de la CT.- Je ne suis pas convaincu de la nécessité de restreindre les prescripteurs pour des tas de raisons. L'accès aux spécialités est très difficile pour les patients, comme vous le savez. Je pense que pour les rares indications, les généralistes sont assez prudents sur ce type de prescriptions.

Vu les recommandations et vu les signatures qu'il faut faire, je ne crois pas qu'on soit plus prescripteurs ou mauvais prescripteurs que d'autres spécialistes. Je ne crois pas que cela change grand-chose de réduire le champ de la prescription et de le réserver à certains prescripteurs. Si on regarde pour l'acétate de cyprotérone, si on regarde quels étaient les prescripteurs antérieurement, ce n'était pas le généraliste qui prescrivait l'acétate de cyprotérone. C'est une logique de raisonnement à laquelle je n'adhère pas du tout.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Encore une fois, dans ma réponse il ne s'agissait pas de considérer qu'il y avait de bons et de mauvais prescripteurs. C'était juste de considérer que comme on singularisait cette prescription sur un domaine bien précis, il paraissait logique de le restreindre. Ce n'est pas une question de bons ou de mauvais prescripteurs.

M. le Dr LACOIN, membre de la CT.- Il faut que les patients pour lesquels il y a une indication du produit puissent accéder au produit. C'est cela, le vrai problème.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'entends bien ce que tu dis, François, et je ne suis pas fondamentalement pour les limitations, mais puisque tu parlais de la difficulté d'accès aux spécialistes, dans ces situations il n'y a jamais de grande urgence et je pense que pour la

prescription d'un médicament de ce type, la difficulté dont tu parles n'est pas un obstacle significatif à mon avis.

M. le Dr LACOIN, membre de la CT.- Je pense que le fait qu'il y ait la signature est un outil suffisant pour restreindre la prescription et la réserver aux indications qu'il mérite.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet voulait intervenir.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était juste une précision. Nous avons regardé les consommations dans le système d'assurance maladie et c'est effectivement en forte diminution. En 2020, il y a eu 150 000 personnes qui ont consommé de chaque molécule et là c'est 36 000 et 26 000 personnes, la consommation est en chute libre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a plus de questions ni commentaires. Merci beaucoup, Monsieur Froelich, pour votre présentation et vos réponses à nos questions.

(Monsieur le Professeur Sébastien Froelich quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous votions et que nous votions aussi pour la limitation ou non de la prescription. Au niveau du Bureau, nous nous orientons sur le maintien du SMR important. Nous n'étions interrogés que là-dessus.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est une réévaluation du SMR important, uniquement dans le champ d'indication défini par l'ANSM avec un BR favorable pour chaque molécule.

M. le Pr COCHAT, Président.- Faisons-nous deux votes différents ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Nous n'avons eu aucune donnée sur le BR, en fait. On ne nous a partagé que des aspects négatifs. Comment allons-nous évaluer le fait que c'est encore positif dans ces indications ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est vrai que dans le dossier, il n'y avait pas de nouvelles données d'efficacité. Nous n'avons pas fait de recherche bibliographique pour voir les études d'efficacité avec ces études qui sont très anciennes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais je pense que l'ANSM l'a fait. À mon avis, nous ne pouvons pas remettre en question le BR établi par l'ANSM. J'entends bien ce que tu dis, Sylvie.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le SMR, c'est quand même l'intérêt du produit. Là, nous n'avons rien de nouveau. Je ne comprends pas pourquoi c'est le SMR que nous évaluons plutôt que l'ASMR.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sur l'ASMR, nous n'aurons rien non plus.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Quand on avait fait l'ANDROCUR, si je me souviens, de ce que m'avait rappelé le chef de projet, nous n'avons rien de nouveau non plus sur l'intérêt, et nous nous étions prononcés sur le SMR, qui était d'ailleurs passé d'important à modéré. En réalité, tous ces éléments ne changent pas le SMR, a priori. Il y a simplement un contexte qui fait que l'utilisation est encadrée de façon stricte.

M. le Pr COCHAT, Président.- Voilà. La quantité d'effet dans les indications vertes sur la diapositive reste tout à fait d'actualité si ce n'est que nous n'avons pas de données récentes là-dessus. La quantité d'effet dans ces quatre indications remises en question, c'est le côté méningiome, donc uniquement le côté risque et non pas le côté bénéfice. Malgré cela, la balance est restée favorable.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ça, je n'en sais rien, puisque les risques de méningiome qu'on nous a donnés sont énormes. Personnellement, là, je ne sais pas voter. Je trouve cela compliqué.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- La seule question, c'est de savoir si nous considérons comme valide la déclaration de l'ANSM sur le maintien du bénéfice/risque favorable pour ces molécules.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je pense que c'est une balance. Les chiffres qu'on nous a donnés ne portent que sur un plateau de la balance, et justement il nous manque l'autre côté pour pouvoir nous prononcer, il me semble. J'ai l'impression que là, la seule chose qu'on pouvait discuter était la restriction du périmètre, mais je trouve compliqué de dire sur le SMR que l'ANSM a raison. Je ne sais pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est toujours la même discussion. C'est-à-dire que le BR absolu est considéré comme favorable, et c'est une discussion qui n'est pas dans nos prérogatives. Par contre, ton commentaire est tout à fait adapté par rapport au BR relatif que chacun, au vu de ce que nous venons d'entendre et de lire, va attribuer.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est quand même l'intérêt de ce médicament dans la prise en charge des patients en termes de niveau de démonstration de son intérêt. Là, j'ai l'impression que nous avons beaucoup de choses négatives sur son intérêt.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, et pour aller dans ton sens, nous avons bien tous compris que c'était un problème franco-français. Patrick ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je voulais demander à Dominique comment il interprétait le terme d'hémorragie fonctionnelle, parce que c'est très vaste.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Oui, c'est très vaste. Prenez une jeune femme de 25 ans qui a des cycles qui ne sont pas encore régulés. Cela peut entrer dans les hémorragies fonctionnelles. C'est vrai que je n'ai pas une étude récente.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Est-ce vraiment une indication, là ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Oui, cela peut être une indication, l'endométriose aussi, les mastopathies sévères aussi.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je parlais uniquement des hémorragies fonctionnelles. Les troubles des règles chez les jeunes filles, est-ce vraiment une indication ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Il y a d'autres alternatives, vous avez la contraception œstroprogestative.

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

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- La contraception œstroprogestative, en règle générale, cela ne fait que repousser le problème.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Le terme d'hémorragie fonctionnelle me paraît très vague et sujet à des prescriptions éventuellement abusives.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Est-ce sévère ? C'est vrai que les autres indications sont des choses beaucoup plus sévères. Non ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Pierre ?

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Si on revient à l'ANDROCUR, à l'époque, on parlait de mésusage parce que je crois que la série de Froelich, c'était 90 % des méningiomes induits publiés dans le monde. Il y avait une surprescription massive en France de l'ANDROCUR, notamment pour l'hirsutisme, de mémoire.

Le problème pour les médicaments que nous voyons aujourd'hui, c'est un problème de pertinence de prescription. On est donc plutôt sur des problématiques de restriction. Je ne sais pas qui prescrit le plus, si ce sont les généralistes ou les spécialistes. Je rejoins un peu Sylvie Chevret, pour moi c'est un peu compliqué de donner un avis.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais poursuivre la réflexion de Patrick Niaudet. Dans les troubles de l'endométriose, ces médicaments sont-ils véritablement indiqués ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- On peut remettre en cause aujourd'hui toutes les indications d'endométriose et d'hémorragie fonctionnelle. Ce n'était pas le sujet du jour et ce n'était pas l'étude du jour.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais j'allais te proposer ceci. Ne pourrait-on pas discuter dans la stratégie le fait que ces thérapeutiques progestatives sont, dans les quatre indications mentionnées, à utiliser après échec des autres alternatives ?

M. le Dr LINGLINE, Vice-Président.- C'est déjà ce qui est marqué. « Lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ».

M. le Pr COCHAT, Président.- Je n'avais pas relu, mais c'est ce qui me paraît être l'élément important.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- C'est écrit.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Dans ce cadre-là, cela paraît acceptable. Y a-t-il des situations, parmi les quatre qui sont listées, où il n'y a pas d'alternative thérapeutique ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Dans l'hémorragie fonctionnelle, vous avez des alternatives thérapeutiques. Dans les ménorragies au fibrome en préopératoire, il n'y a pas

beaucoup d'alternative thérapeutique, à part l'acide tranexamique. Il y avait d'autres molécules, mais que nous avons retoquées ici. Il n'y a pas grand-chose en alternative. Dans les mastopathies sévères, il y a quelques alternatives thérapeutiques. Dans l'endométriose, il peut y avoir des alternatives thérapeutiques en passant par des délivrances non per os. Après, pour les fibromes en pré-opératoire, vous pouvez aussi hâter l'intervention et ne pas prendre le temps d'essayer de stabiliser la situation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, et je crois qu'il y a des techniques qui se développent par ultrasons.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Oui, mais en fait, les progestatifs dans les histoires d'utérus polyfibromateux, ils interviennent sur les hémorragies en réduisant bien souvent l'hyperplasie muqueuse associée. Les ultrasons, c'est encore une autre approche thérapeutique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote. Nous votons les deux produits en même temps, Sophie ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas de raison de les dissocier. Je propose que vous disiez si vous votez pour ou contre la restriction pour les prescripteurs, puis que vous votiez sur le SMR, et uniquement le SMR.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Est-ce la restriction de prescription initiale ou de toutes les prescriptions ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je dirais initiale.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour la restriction des prescripteurs, il y avait 14 voix favorables, 6 voix défavorables et 2 abstentions. Pour le niveau de SMR, il y a 11 voix pour un SMR important, 10 voix pour un SMR modéré et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.

Mme DESBOLLÉS, pour la HAS.- Peut-être que nous pouvons adopter sur table.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord.