

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

médrogestone

COLPRONE 5 mg,

comprimé

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 15 janvier 2025

- Gynécologie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement uniquement :**

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

- troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période pré-ménopausique : mastodynies sévères associées à une mastopathie,
- hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes en situation préopératoire,
- endométriose. »

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique**Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période pré-ménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...)**

Compte tenu du risque de méningiome identifié, COLPRONE (médrogestone) est un traitement de seconde intention uniquement dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées, et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale. Dans les autres situations, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes

Compte tenu du risque de méningiome identifié, COLPRONE (médrogestone) 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, COLPRONE (médrogestone) 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.

Endométriose

Compte tenu du risque de méningiome identifié, COLPRONE (médrogestone) est un traitement de recours lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées, et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale.

Cycle artificiel en association avec un estrogène.

Compte tenu du risque de méningiome identifié, il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour la médrogestone 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.

Dysménorrhée

Compte tenu du risque de méningiome identifié, il n'y a pas de place pour la médrogestone dans la stratégie thérapeutique de la dysménorrhée.

Service médical rendu (SMR)	<p>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) dans les indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> – « troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période pré-ménopausique : mastodynies sévères associées à une mastopathie, – hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes en situation préopératoire, – endométriose ». <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Sans objet.</p>
Population cible	<p>La population cible est estimée au maximum à 59 454 patientes.</p>
Demande de données	<p>Sans objet.</p>
Recommandations particulières	<p>➔ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament</p> <p>La Commission rappelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'importance de la bonne information des patientes et des professionnels de santé quant au risque de méningiome concernant les mesures à prendre pour l'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 de médrogestone en respectant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), notamment concernant la recherche de méningiome avant de débiter le traitement et régulièrement en cours de traitement. – l'importance de limiter la durée d'utilisation de ce médicament ainsi que sa posologie aux doses minimales efficaces (effet dose cumulée)

- la nécessité d'arrêter définitivement le traitement en cas de découverte d'un méningiome et un avis neurochirurgical sera requis.
- de ne pas substituer entre eux l'acétate de nomégestrol (LUTENYL et génériques), l'acétate de chlormadinone (spécialités génériques), l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR et génériques), l'acétate de médroxyprogestérone 150 mg/3 mL et la médrogestone en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome (contre-indication).

En raison du risque de méningiome, au-delà de la première année de traitement, COLPRONE (médrogestone) 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 (en cas de traitement d'une durée supérieure à 1 an). L'intérêt de la prescription doit être réévalué au minimum une fois par an en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	14
3. Synthèse des données	14
3.1 Données disponibles	14
3.2 Synthèse des données d'efficacité	16
3.3 Profil de tolérance	16
3.4 Données d'utilisation	18
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	21
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	23
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	23
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	24
5.3 Service Médical Rendu	24
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	29
5.5 Population cible	29
5.6 Demande de données	29
5.7 Autres recommandations de la Commission	29
Annexe : tableau comparatif du RCP de COLPRONE (médrogestone)	31

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 – Janvier 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précisions	Il s'agit d'une réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence en raison d'un risque identifié de méningiome avec la médrogestone ¹ . La Commission a précédemment réévalué l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR) dans un avis du 7 octobre 2020 ² , l'acétate de chlormadinone (CHLORMADINONE VIATRIS) dans un avis du 12 juillet 2023 ³ , l'acétate de nomégestrol (LUTENYL) dans un avis du 12 juillet 2023 ⁴ , en raison du risque de méningiome identifié avec ces progestatifs.
Indications concernées par l'évaluation	Indications de l'AMM : <ul style="list-style-type: none"> – « Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période pré-ménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...). – Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes. – Endométriose. – Cycle artificiel en association avec un estrogène. – Dysménorrhée. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	médrogestone (G03DB03) COLPRONE 5 mg, comprimé <ul style="list-style-type: none"> – 2 plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 34009 313 086 1 4)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	NEURAXPHARM
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : 04/06/1996 ⁵ Date des rectificatifs et teneur : 07/06/2022 (durée de conservation), 02/03/2023 (suite aux cas de méningiome), 12/04/2024 sur les sections 4.4 et 4.8 (cf. annexe) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) • Depuis le 1/07/2024, la délivrance est conditionnée à la cosignature par le prescripteur et la patiente d'une attestation annuelle d'information dès que le traitement est renouvelé au-delà d'un an⁶.

¹ ANSM. Colprone, Depo Provera et Surgestone : premières recommandations pour limiter le risque de méningiome. Publié le 21/07/2023.

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

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

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

⁵ Commercialisé depuis le 19/01/1972 en France avec un statut de «visa».

⁶ ANSM. Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acétate de médroxyprogestérone (Depo Provera 150 mg/3 mL) et de médrogestone (Colprone 5 mg) liées au risque de méningiome, à compter du 1er juillet 2024. Publié le 01/07/2024.

	<ul style="list-style-type: none"> • Remise par le prescripteur à la patiente d'un document d'information pour toute première prescription ou renouvellement d'un traitement.
Posologie dans l'indication évaluée	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un progestatif.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, COLPRONE (médrogestone) n'a pas l'AMM aux Etats-Unis et dans les autres pays européens ⁷ .
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué COLPRONE (médrogestone) dans les indications de son AMM et lui a octroyé un SMR important (Avis de renouvellement d'inscription du 3 février 2016).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 18 décembre 2024. • Date d'adoption : 15 janvier 2025. – Contributions de parties prenantes : contributions écrites de l'association Initiative des Malades Atteintes de cancers GYNécologiques - IMAGYN et de l'association EndoFrance. – 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 estrogéno-dépendantes. 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) et psychiques (irritabilité, anxiété, syndrome dépressif).

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

⁷ La médrogestone est utilisée en Allemagne en association avec un œstrogène (0,3 mg/5 mg, 0,6 mg/2 mg, 0,6 mg/5 mg).

Les symptômes de la périménopause, conséquence de l'insuffisance lutéale, consistent en une alternance de cycles courts et longs avec une irrégularité des règles associée avec un syndrome d'hyperestrogénie ou syndrome prémenstruel (SPM)⁸. Chez la femme ménopausée, l'arrêt des sécrétions hormonales endogènes (progestérone et œstrogène) est responsable de troubles à court, moyen et long terme. Les troubles climatiques 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. Parmi les pathologies dont l'incidence augmente après la ménopause, l'ostéoporose post-ménopausique et les maladies cardiovasculaires sont les plus emblématiques⁹.

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. Leur présence peut être asymptomatique ou associée à des saignements menstruels importants et/ou prolongés, des sensations douloureuses, de la fatigue, voire une anémie. Les ménorragies ou hémorragies génitales hautes contemporaines des règles représentent le symptôme le plus fréquemment associé aux myomes utérins. 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.

L'endométriose est définie par la présence anormale d'amas de tissu endométrial en dehors de l'utérus, que ce soit dans la cavité péritonéale (ovaire, péritoine, intestin, diaphragme) ou en extra-péritonéal (vessie, uretères, rectum). Des localisations rares peuvent concerner la cavité thoracique. Des symptômes douloureux invalidants rythmés par le cycle menstruel peuvent apparaître. D'autres formes peuvent rester asymptomatiques ; l'endométriose est alors découverte lors d'un bilan d'infertilité, même si le lien entre endométriose et infertilité n'est pas entièrement élucidé. L'âge moyen au diagnostic est de 27 ans, mais l'endométriose peut apparaître également à l'adolescence.

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.

L'endométriose lorsqu'elle est symptomatique est une maladie qui affecte souvent la femme jeune en âge de procréer. Les symptômes, pouvant survenir en dehors de la période des règles, sont principalement des douleurs intenses notamment dans les régions pelviennes et abdominales, des troubles urinaires et digestifs, des dyspareunies et/ou une infertilité. Les douleurs peuvent apparaître dès l'adolescence et être invalidantes. D'autres symptômes comme la fatigue, une hématurie, un saignement rectal douloureux peuvent être présents.

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

En France, on estime entre 1,5 et 2,5 millions le nombre de femmes en âge de procréer souffrant d'endométriose, soit une femme sur 10, selon le rapport de proposition d'une stratégie nationale contre

⁸ Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 1495-501

⁹ 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.

l'endométriose 2022-2025¹⁰. Le nombre de femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques s'élève à 40%¹¹.

La prévalence des fibromes serait de 4,6%¹², la proportion de patientes avec des symptômes modérés à sévères serait de 50,6%¹³.

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.

LUTENYL 5 mg (acétate de nomégestrol) et CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone), identifiés comme étant à risque de méningiome, sont des traitements 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.

En cas de **myome utérin** asymptomatique, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical. 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 ménométrorragies en diminuant l'hyperplasie endométriale associée aux myomes. Dans le traitement des **hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes** uniquement en situation préopératoire, LUTENYL (acétate de nomégestrol) et les spécialités à base d'acétate de chlormadinone sont des traitements de seconde intention lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale. Une limitation de leur durée de prescription en prévision d'une intervention est nécessaire car une augmentation de la croissance des fibromes, voire une augmentation des saignements ont été observés sous progestatifs¹⁴.

En cas de ménorragies, les progestatifs font partie des traitements médicaux indiqués chez les femmes ayant un désir de grossesse car ils sont les seuls à conserver leur possibilité de procréation.

RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) et YSELTLY (linzagolix) sont des alternatives thérapeutiques 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

¹⁰ Rapport de proposition d'une stratégie nationale contre l'endométriose (2022 -2025). Dr Chrysoula Zacharopoulou.

¹¹ INSERM. L'Endométriose. Available at: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/endometriose>. (Accessed: 1st August 2019)

¹² Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. BMC Women's Health. 2012; 12:6.

¹³ Laberge P Y, Vilos G A, Vilos A G, Janiszewski P M. Burden of symptomatic uterine fibroids in Canadian women: a cohort study. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):165-75.

¹⁴ 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.

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 à base d'acide tranexamique (EXACYL et SPOTOF) 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.

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.

Les progestatifs sont utilisés dans les **symptômes de la périménopause**. 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. Selon les recommandations du GEMVI/CNGOF¹⁵ (2021) sur le traitement hormonal de la ménopause (THM), il est recommandé de privilégier le 17béta-estradiol ou le valérate d'estradiol associés à la progestérone micronisée ou la dydrogestérone au moins 12 jours par mois (grade B). Chez la femme hystérectomisée, il est recommandé d'utiliser l'estradiol ou le valérate d'estradiol seul, sans progestérone ou progestatif associé (grade B).

Il n'y a pas de place pour l'acétate de nomégestrol ou l'acétate de nomégestrol en association à un estrogène dans le traitement hormonal substitutif de la femme ménopausée. Le risque de méningiome augmentant significativement avec l'âge, la période de la ménopause est donc considérée comme la plus à risque.

Selon les recommandations sur la prise en charge de l'endométriose élaborées conjointement par la HAS et le CNGOF en 2017¹⁶, **l'endométriose** nécessite une prise en charge lorsqu'elle a un retentissement fonctionnel (douleur, infertilité) ou lorsqu'elle entraîne une altération du fonctionnement d'un organe. La prise en charge médicale comprend des traitements antalgiques et anti-inflammatoires, ainsi que les traitements hormonaux. Le choix de ce traitement doit être guidé par les contre-indications, les effets indésirables potentiels, les traitements antérieurs et l'avis de la patiente.

Compte tenu de la stratégie diagnostique pour la recherche des lésions, la prise en charge des symptômes douloureux peut être empirique dans un premier temps avec un traitement antalgique. Toutefois, les anti-inflammatoires ne peuvent pas être des traitements sur une longue période¹⁶. Par ailleurs les antalgiques de palier 1 peuvent ne pas suffire à soulager les douleurs intenses. Des phénomènes de sensibilisation peuvent compliquer la prise en charge de ces douleurs. Selon les recommandations HAS CNGOF, en 1^{ère} intention dans l'endométriose douloureuse, il est recommandé la prise d'un

¹⁵ 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.

¹⁶ HAS CNGOF. Recommandation de bonne pratique. Prise en charge de l'endométriose. Décembre 2017.

traitement hormonal, avec une contraception estroprogestative ou le dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel à 52 mg (hors AMM)¹⁷.

Les traitements hormonaux de seconde intention recommandés sont la contraception microprogestative orale au désogestrel (hors AMM), l'implant à l'étonogestrel (hors AMM), les agonistes de la GnRH associés à une add back thérapie (ABT) et le diénogest¹⁷. Les progestatifs indiqués dans le traitement de l'endométriose comprennent des spécialités par voie orale à base de chlormadinone, médrogestone, dihydrogestérone, diénogest. La place des macroprogestatifs n'a pas été précisée dans les recommandations HAS CNGOF¹⁸.

Suite au risque identifié de méningiome avec l'acétate de chlormadinone, la commission de la transparence a estimé qu'il s'agit d'un traitement de recours lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées, et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale¹⁹.

Pour le diénogest et le désogestrel (recommandé hors AMM dans l'endométriose), le risque de méningiome n'est pas connu et ne peut être exclu à ce jour. Des études complémentaires sur le risque de méningiome associé à ces progestatifs sont nécessaires notamment au regard de leur utilisation croissante²⁰.

Les agonistes de la gonadoréline (GnRHa) sont autorisés dans le traitement de l'endométriose avec une durée limitée à 6 mois de traitement. La prescription d'une add back thérapie avant le 3ème mois d'un traitement par agoniste de la GnRH est recommandée pour limiter les effets secondaires¹⁶.

Dans les cas particuliers associés à une symptomatologie pelvienne chronique et en l'absence de désir immédiat de grossesse, une seule spécialité, ENANTONE (leuproréline), est autorisée pour une durée de traitement jusqu'à 1 an en associant une hormonothérapie de substitution à partir du 3ème mois. Les agonistes de la GnRH sont recommandés en seconde ligne de traitement pour les patientes avec une douleur associée à l'endométriose dont les symptômes persistent après un traitement médical de première ligne, en raison de leurs limitations liées à la profonde suppression de la production d'estrogènes après un effet flare up (accentuation importante des symptômes), de la réversibilité imprévisible du traitement lorsque les formes injectables à libération prolongée sont utilisées²¹.

Selon les recommandations européennes ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*)²² de 2022, les options de traitement de l'endométriose douloureuse sont :

- la contraception hormonale combinée (voie orale, anneau vaginal ou transdermique),
- les progestatifs (voie orale, DIU au lévonorgestrel, implant à l'étonogestrel) en tenant compte de leur profil de tolérance différent,
- en seconde intention : les agonistes de la GnRH (associés à une add back thérapie) ou les antagonistes de la GnRH.

A noter que chez la femme sans désir de grossesse, les recommandations ESHRE préconisent l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase en cas de douleurs liées à une endométriose et réfractaires aux autres traitements médicaux et chirurgicaux, éventuellement en association avec les contraceptifs

¹⁷ HAS - CNGOF. Synthèse de la Recommandation de Bonne Pratique. Prise en charge de l'endométriose. Démarche diagnostique et traitement médical. Décembre 2017.

¹⁸ HAS - CNGOF. Fiche de synthèse Prise en charge de l'endométriose. Recommandations de Bonne Pratique. Décembre 2017.

¹⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence CHLORMADINONE VIATRIS 5 mg et 10 mg. 12 juillet 2023.

²⁰ ANSM. Progestatifs et risque de méningiome : recommandations pour limiter ce risque. Publié le 18/12/2023.

²¹ Fernandez H, Agostini A, Baffet H, et al. Update on the management of endometriosis-associated pain in France. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 52 (2023) 102664. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2023.10266>

²² Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al on behalf of the ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022, Feb 26;2022(2):1-26. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009> www.eshre.eu/guidelines

oraux, les progestatifs, les agonistes de la GnRH et les antagonistes de la GnRH. Les recommandations HAS CNGOF ne préconisent pas l'utilisation des anti-aromatases.

RYEQO (rélugolix / estradiol / acétate de noréthistérone) est une alternative thérapeutique dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes adultes en âge de procréer avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose. Il s'agit d'un traitement de seconde intention, chez les femmes en échec de leur traitement médical ou chirurgical.

Concernant la médrogestone (COLPRONE), suite au risque de méningiome identifié, le Comité Spécialisé Temporaire (CST) de l'ANSM recommande de ne pas utiliser ce progestatif en première intention dans certaines indications qui paraissent mineures et dont le rapport bénéfice/risque n'est plus positif au regard du risque grave de méningiome²³. Selon le CST, les données d'efficacité de ce traitement dans ces indications mineures ne sont pas avérées et il faut privilégier en première intention l'utilisation de progestatifs non associés à un surrisque de méningiome, ou avoir recours à des alternatives thérapeutiques.

Selon le CST²³, même si l'efficacité de ces traitements n'est pas non plus formellement démontrée dans des indications plus sévères, il a été rappelé que ces traitements avaient leur importance dans la qualité de vie des femmes et le contrôle des symptômes, dans l'endométriose notamment. Selon les recommandations de l'ANSM²³, la prescription de COLPRONE (médrogestone) peut rester justifiée en première intention dans les indications :

- saignements liés au fibrome ;
- endométriose ;
- douleur mammaire (mastodynie) sévère.

La médrogestone ne doit pas être utilisée en première intention dans les indications :

- ménopause, cycle artificiel en association avec un œstrogène ;
- irrégularités du cycle ;
- syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles) ;
- douleur mammaire (mastodynie) non sévère.

Ces indications pour lesquelles l'utilisation de la médrogestone n'est pas recommandée en première intention sont identiques à celles pour lesquelles le rapport bénéfice/risque de la chlormadinone et du nomégestrol a été jugé défavorable par l'ANSM et pour lesquelles le service médical rendu est insuffisant (avis de la Commission du 12/07/2023).

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 :

²³ ANSM. Comité Spécialisé Temporaire (CST). Progestatifs et risque de méningiome. Séance du mercredi 28 juin 2023 16h

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indications de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Progestatifs				
CHLORMADINONE VIATRIS 5 mg et 10 mg, comprimé (acétate de chlormadinone) VIATRIS SANTE	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	12/07/2023	<p>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) dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les mastodynies sévères associées à une mastopathie, - les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes uniquement en situation préopératoire, - l'endométriose. <p>INSUFFISANT : autres indications</p>	-
VISANNE 2 mg, comprimé (diénogest) ²⁴ BAYER SANTE + génériques	Traitement de l'endométriose.	17/11/2010	Important	ASMR V
DUPHASTON 10 mg, comprimé pelli-culé (dydrogestérone) ²⁵ VIATRIS MEDICAL	<p>Troubles des règles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - irrégularités menstruelles post-pubertaires ou pré-ménopausiques, - aménorrhées secondaires en dehors de la grossesse et après bilan, - ménométrorragies. <p>Douleurs génitales : syndrome prémenstruel, dysménorrhée.</p> <p>Endométriose.</p> <p>Stérilité par insuffisance lutéale.</p> <p>Ménopause confirmée (cycle artificiel en association avec un estrogène).</p> <p>Mastopathies bénignes.</p>	03/02/2016	Important	-
LUTENYL 3,75 mg, comprimé LUTENYL 5 mg, comprimé sécable (nomégestrol) THERAMEX + génériques	<p>LUTENYL 3,75 mg (nomégestrol)</p> <p>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.</p> <p>LUTENYL 5 mg (nomégestrol)</p> <p>Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une</p>	12/07/2023	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les mastodynies cycliques sévères associées à une mastopathie, - les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, 	-

²⁴ L'étude épidémiologique EPI-PHARE (juin 2023) n'a pas pu étudier le risque de méningiome du diénogest, par limite méthodologique et antériorité insuffisante dans les bases de remboursement de l'Assurance Maladie. Le risque de méningiome n'est donc pas connu et ne peut être exclu à ce jour. Des études complémentaires sur le risque de méningiome associé sont nécessaires.

²⁵ L'étude épidémiologique EPI-PHARE (juin 2023) n'a pas montré de surrisque de méningiome avec la dydrogestérone.

	<p>sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. <p>Chez la femme ménopausée : cycles artificiels en association avec un estrogène.</p>		<p>ménorragies, incluant celles liées aux fibromes uniquement en situation préopératoire.</p> <p>INSUFFISANT : autres indications</p>	
<p>UTROGESTAN 100 mg, capsule molle orale ou vaginale</p> <p>UTROGESTAN 200 mg, capsule molle orale ou vaginale (progestérone)²⁶</p> <p>BESINS INTERNATIONAL</p> <p>+ génériques</p>	<p>Voie orale Troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – syndrome prémenstruel, – irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation, – mastopathies bénignes, – préménopause, – traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique). <p>Voie vaginale</p> <ul style="list-style-type: none"> – substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes), – supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV), – supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire notamment par dysovulation, – en cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12ème semaine de grossesse. <p>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).</p>	11/05/2016	<p>IMPORTANT sauf dans l'indication « en cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12ème semaine de grossesse » où il est INSUFFISANT</p>	-

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

²⁶ L'étude épidémiologique EPI-PHARE (juin 2023) n'a pas montré de surrisque de méningiome avec la progestérone (UTROGESTAN et génériques).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer de médicaments ayant une efficacité dans les troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période pré-ménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...), hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes, endométriose, cycle artificiel en association avec un estrogène, bien tolérés notamment à long terme et améliorant la qualité de vie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Il n'a pas été fourni de nouvelle étude clinique pertinente avec la médrogestone. Le laboratoire a effectué une recherche bibliographique sur PubMed le 11/09/2023 sans limitation de durée qui a identifié

19 articles^{27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45} dont l'analyse a été adressée à l'ANSM en octobre 2023.

Depuis l'avis de renouvellement d'inscription du 06/02/2016, une étude réalisée en Allemagne entre 1985 et 1989 évaluant médrogestone et lynestrénol chez 47 femmes souffrant d'endométriose a été publiée²⁷, ses résultats ne sont pas présentés car il s'agit d'une étude ancienne, de faible effectif et l'AMM du lynestrénol est abrogée⁴⁶.

Le laboratoire a actualisé les données de tolérance et a fourni le rapport de l'étude EPI-PHARE^{47,48}, étude pharmaco-épidémiologique sur une cohorte française réalisée à partir du système national des

²⁷ Cezar et al. The cost-effective, but forgotten, medical endometriosis therapy: a prospective, quasi-randomized study on progestin therapy. *Facts Views Vis Obgyn*. 2018 Dec;10(4):181-190. PMID: 31367290XXXX

²⁸ Anderer P, Saletu B, Gruber D, et al. Age-related cognitive decline in the menopause: effects of hormone replacement therapy on cognitive event-related potentials. *Maturitas*. 2005 Jul 16;51(3):254-69. DOI: 10.1016/j.maturitas.2004.08.005 PMID: 15978969

²⁹ Von Holst T, Lang E, Winkler U, Keil D. Bleeding patterns in peri and postmenopausal women taking a continuous combined regimen of estradiol with norethisterone acetate or a conventional sequential regimen of conjugated equine estrogens with medrogestone. *Maturitas*. 2002 Dec 10;43(4):265-75. DOI: 10.1016/s0378-5122(02)00203-7 PMID: 1246813

³⁰ Winkler UH, Schindler AE, Brinkmann US, Ebert C, Oberhoff C. Cyclic progestin therapy for the management of mastopathy and mastodynia. *Gynecol Endocrinol*. 2001 Dec;15 Suppl 6:37-43. DOI: 10.1080/gye.15.s6.37.43 PMID: 12227885

³¹ Domrongkitchaiporn S, Ongphiphadhanakul B, Stitthanrakul W, et al. Risk of calcium oxalate nephrolithiasis in postmenopausal women supplemented with calcium or combined calcium and estrogen. *Maturitas*. 2002 Feb 26;41(2):149-56. DOI: 10.1016/s0378-5122(01)00277-8 PMID: 11836046

³² Aguilar-Salinas CA, Arita Melzer O, Sauque Reyna L, et al. Effects of estrogen/medrogestone therapy on the apoprotein B-containing lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus under satisfactory and non-satisfactory glycemic control. *Isr Med Assoc J*. 2001 Feb;3(2):137-43. PMID: 11344825

³³ Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril*. 2001 May;75(5):898-915. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01699-5 PMID: 11334901

³⁴ Schindl M, Birner P, Löscher A, Breitenacker G, Joura EA. Preperitoneal lipoleiomyoma of the abdominal wall in a postmenopausal woman. *Maturitas*. 2000 Nov 30;37(1):33-6. DOI: 10.1016/s0378-5122(00)00161-4 PMID: 11099871

³⁵ Schlegel W, Petersdorf LI, Junker R, et al. The effects of six months of treatment with a low-dose of conjugated oestrogens in menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Nov;51(5):643-51. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1999.00857.x PMID: 10594527

³⁶ Sillem M, Parviz M, Woitge HW, et al. Add-back medrogestone does not prevent bone loss in premenopausal women treated with goserelin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(6):379-85. DOI: 10.1055/s0029-1212129 PMID: 10543415

³⁷ Penotti M, Sironi L, Castiglioni E, Migliarina L, Barletta L, Gabrielli L, Vignali M. Blood flow in the internal carotid and middle cerebral arteries: effects of continuous oral conjugated equine estrogens administration with monthly progestogen supplementation on postmenopausal women. *Menopause*. 1999 Fall;6(3):225-9. DOI: 10.1097/00042192-199906030-00008 PMID: 10486792

³⁸ Clemente C, Caruso MG, Berloco P, et al. Antioxidant effect of short-term hormonal treatment in postmenopausal women. *Maturitas*. 1999 Jan 4;31(2):137-42. DOI: 10.1016/s0378-5122(98)00088-7 PMID: 10227007

³⁹ Van der Mooren MJ, Demacker PN, Blom HJ, et al. The effect of sequential three-monthly hormone replacement therapy on several cardiovascular risk estimators in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 1997 Jan;67(1):67-73. DOI: 10.1016/s0015-0282(97)81858-4 PMID: 8986686

⁴⁰ Egarter C, Geurts P, Boschitsch E, et al. The effects of estradiol valerate plus medroxyprogesterone acetate and conjugated estrogens plus medrogestone on climacteric symptoms and metabolic variables in perimenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996 Apr;75(4):386-93. DOI: 10.3109/00016349609033337 PMID: 8638462

⁴¹ Gevers Leuven JA, van der Mooren MJ, Buytenhek R. The effect of medrogestone on plasma lipids and lipoproteins in postmenopausal women using conjugated estrogens: an open randomized comparative study. *Fertil Steril*. 1995 Sep;64(3):525-31. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57787-5. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)57787-5 PMID: 7641905

⁴² Van der Mooren MJ, Leuven JA, Rolland R. Effect of conjugated estrogens with and without medrogestone: a prospective study. *Maturitas*. 1994 May;19(1):33-42. DOI: 10.1016/0378-5122(94)90039-6 PMID: 7935030

⁴³ Haenggi W, Birkhaeuser MH. A new peroral estrogen/progestin combination for postmenopausal hormonal substitution: an open multicentric field study. *Maturitas*. 1993 Mar;16(2):111-22. DOI: 10.1016/0378-5122(93)90055-m PMID: 8387150.

⁴⁴ Metka M, Holzer G, Heytmanek G, Huber J. Hypergonadotropic hypogonadic amenorrhea (World Health Organization III) and osteoporosis. *Fertil Steril*. 1992 Jan; 57(1):37-41. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54773-6. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)54773-6 PMID: 1730328

⁴⁵ Sonnendecker EW, Polakow ES, Benadé AJ, Simchowicz E. Serum lipoprotein effects of conjugated estrogen and a sequential conjugated estrogen-medrogestone regimen in hysterectomized postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 May;160(5 Pt 1):1128-34. DOI: 10.1016/0002-9378(89)90174-9 PMID: 2543223

⁴⁶ ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Mis à jour le 2/09/2024.

⁴⁷ Noémie Roland, Anke Neumann, Léa Hoisnard, Mahmoud Zureik, Alain Weill. Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien : une étude cas-témoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS). GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, juin 2023, 97 pages.

⁴⁸ Roland et al. Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study. *BMJ* 2024;384:e078078 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2023-078078>

données de santé (SNDS), qui avait pour objectif d'évaluer en vie réelle le risque de méningiome associé à l'utilisation prolongée de médrogestone chez les femmes (cf. paragraphe 3.4 données d'utilisation).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Sans objet.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Éléments de contexte

Pour rappel, en 2014, la Commission de la Transparence avait procédé à une réévaluation du service médical rendu des traitements hormonaux de la ménopause, et notamment leur tolérance à long terme, en se fondant sur les données de la littérature publiées depuis le point d'information de l'Afssaps⁴⁹ diffusé en février 2008⁵⁰. 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. Dans ce contexte, la Commission avait notamment réévalué COLPRONE (médrogestone) dans l'indication « cycle artificiel en association avec un estrogène » et lui a octroyé un SMR important 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 de la Transparence⁵¹.

En 2019, un risque de méningiome avait été identifié avec la prise d'acétate de cyprotérone^{52,53,54} 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 prostate^{2,55}.

En février 2019^{56,57}, 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 (LUTERAN⁵⁸ et génériques) ou d'acétate de nomégestrol (LUTENYL et génériques) à des doses thérapeutiques. Suite à la publication de l'étude du groupement d'intérêt scientifique (GIS)

⁴⁹ Devenue ANSM.

⁵⁰ Afssaps. Traitement hormonal de la ménopause (THM). Point d'information. Février 2008.

⁵¹ HAS. COLPRONE (médrogestone). Avis de réévaluation du 28 mai 2014.

⁵² 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.

⁵³ 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.

⁵⁴ Weill A, Cadier B, Nguyen P, et al. Exposition prolongée a de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme - Etude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS - Rapport Epi-Phare. 2019; 106.

⁵⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence ANDROCUR. 7/10/2020.

⁵⁶ ANSM. DPHC. Février 2019.

⁵⁷ ANSM. LUTERAN (acétate de chlormadinone) et LUTENYL (acétate de nomégestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés. Publié le 07/02/2019 – Mis à jour le 13/10/2020. <https://ansm.sante.fr/actualites/luteran-acetate-de-chlormadinone-et-lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapporte>

⁵⁸ Cette spécialité de référence n'a plus d'AMM valide en France, seuls des génériques ont une AMM valide.

ANSM/CNAM EPI-PHARE concernant le risque de méningiome identifié avec le nomégestrol⁵⁹ et la chlormadinone⁶⁰, en juin 2021, l'ANSM a restreint leurs indications, assorti leur utilisation d'une surveillance par imagerie médicale, et modifié leurs conditions de prescription et de délivrance. La Commission de la Transparence a réévalué les spécialités concernées dans un avis du 12 juillet 2023^{3,4}.

En mars 2023, sur la base de signalements de pharmacovigilance de méningiomes associés à d'autres progestatifs (médrogestone, progestérone 100 ou 200 mg, dydrogestérone et dienogest) et dans l'attente des résultats de l'étude épidémiologique d'EPI-PHARE portant sur ces molécules, l'ANSM a établi des recommandations préliminaires après avoir recueilli l'avis d'un comité d'experts afin d'encadrer ce risque lorsque l'utilisation de ces traitements est appropriée⁶¹. Le groupe d'experts avait considéré qu'un effet « classe » des progestatifs sur le risque de méningiomes ne pouvait être exclu au regard de la stabilisation ou la régression tumorale à l'arrêt du traitement.

En juin 2023, la publication des résultats de l'étude EPI-PHARE⁴⁷ mettait en évidence l'existence d'un sur-risque de méningiome avec 3 autres progestatifs, médrogestone, médroxyprogestérone⁶², promégestone⁶³.

Risque relatif de méningiome opéré avec une utilisation de progestatifs plus d'un an²³

Promégestone	Médrogestone	Chlormadinone	Médroxyprogestérone	Nomégestrol	Cyprotérone
2,7	4,1	5,5	5,6	7,5	24,5

Un travail de réévaluation²³ du rapport bénéfice/risque par indication a été effectué par l'ANSM afin de sécuriser l'utilisation des 3 progestatifs, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone, promégestone, pour lesquels un sur-risque est démontré, en élaborant des recommandations pour les professionnels de santé et les patientes/utilisatrices de ces traitements. Cela a conduit l'ANSM à préciser les indications dans lesquelles COLPRONE (médrogestone) n'a plus sa place en première intention compte tenu du risque et de privilégier un progestatif sans sur-risque de méningiome ou une autre alternative et celles dans lesquelles COLPRONE (médrogestone) conserve sa place en première intention (cf. paragraphes 2.2 et 5.1).

En octobre 2023⁶⁴, les sociétés savantes de gynécologie (Collège national des gynécologues et obstétriciens (CNGOF) et Société française de gynécologie (SFG)) ont été auditionnées par le comité scientifique temporaire de l'ANSM, afin notamment d'affiner les recommandations émises en juillet 2023. Les mesures prises avec la médrogestone ont été mises en cohérence et harmonisées sur celles prises pour l'acétate de chlormadinone et de nomégestrol car les niveaux de risque de méningiome sont comparables.

En décembre 2023, les recommandations du comité d'experts visant à encadrer l'utilisation et le suivi des femmes traitées par médrogestone ont été précisées, notamment en cas de changement de traitement entre progestatifs⁶⁵. De plus, l'ANSM a porté le dossier à la connaissance de l'Agence européenne du médicament.

⁵⁹ 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.

⁶⁰ EPI-PHARE. Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM. Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. Rapport final. Avril 2021.

⁶¹ ANSM. Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque. Publié le 02/03/2023 – Mis à jour le 26/06/2023.

⁶² Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

⁶³ SURGESTONE 0,5 mg (promégestone) n'est plus commercialisé depuis 2020 (AMM abrogée depuis 2021).

⁶⁴ ANSM. Comité Spécialisé Temporaire (CST) Progestatifs et risque de méningiome. Séance du mercredi 11 octobre 2023 17h

⁶⁵ ANSM. Progestatifs et risque de méningiome : recommandations pour limiter ce risque. Publié le 18/12/2023 – mis à jour le 04/06/2024

3.3.2 Données du PSUR

Les derniers PSUR (PSUR n°3 couvrant la période du 04/06/2011 au 03/06/2014 et PSUR couvrant la période du 01/06/2014 au 31/12/2017) n'ont pas mis en évidence de risque accru de méningiome. Le 28/02/2018, le risque de méningiome a été classé comme risque important potentiel.

3.3.3 Cas de méningiomes rapportés dans la base de pharmacovigilance du laboratoire

Les données issues de la base de pharmacovigilance du laboratoire ont rapporté 24 cas de méningiomes chez des femmes, âgées pour les 23 cas sur 24 pour lesquels l'âge était disponible de plus de 37 ans avec une moyenne à 48,5 ans. La durée du traitement par COLPRONE (médrogestone) était supérieure à 1 an dans plus de 60% des cas (79% si on considère la totalité des cas pour lesquels la durée est connue et pour lesquels il n'est pas rapporté de traitements co-suspects) ; la durée de traitement par COLPRONE (médrogestone) est d'au moins 15 ans pour 5 patientes (dont une patiente traitée pendant plus de 24 ans), de plus de 10 ans pour 1 patiente, de plusieurs années (sans plus de précisions) pour 1 patiente. Pour une seule patiente, la durée de traitement est de 1 an et demi. Des traitements progestatifs/estrogènes antérieurs et/ou concomitants sont retrouvés dans plus de 60% des cas.

3.3.4 Données du RCP

Le RCP de COLPRONE (médrogestone) précise que des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée de médrogestone (plusieurs années). Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par COLPRONE (médrogestone) le traitement devra être arrêté et un avis neurochirurgical sera requis (voir rubrique 4.3 du RCP). Dans certains cas, le volume du méningiome s'est stabilisé à l'arrêt du traitement par COLPRONE (médrogestone).

L'utilisation de COLPRONE (médrogestone) est contre-indiquée en cas d'existence ou antécédents de méningiomes.

3.4 Données d'utilisation

→ Etude épidémiologique du GIS EPI-PHARE

L'objectif principal de l'étude EPI-PHARE⁴⁷ était d'évaluer en vie réelle, chez les femmes, le risque de méningiome intracrânien opéré lié à l'utilisation de progestatifs par molécule (progestérone, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone, dydrogestérone, promégestone, diénogest, dispositifs intra-utérins (DIU) au lévonorgestrel), et selon plusieurs voies d'administration (orale, percutanée, intravaginale, intramusculaire et en dispositif intra-utérin).

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

Description de la population de l'étude

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

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

Résultats

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

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

Un sur-risque de chirurgie de méningiome a été observé pour l'exposition à la médrogestone (OR = 3,49 [2,38-5,10]) en cas d'exposition isolée récente⁶⁶. Le sur-risque associé à un usage prolongé (≥ 1 an) a été plus élevé que celui mesuré avec les expositions courte⁶⁷ et prolongée⁶⁸ confondues, avec un OR de 4,08 [2,72-6,10].

Comme attendu, il existait également un sur-risque de méningiome pour les femmes atteintes de neurofibromatose de type 2 (OR = 18,93 [10,50-34,11]), et pour les femmes exposées au chlormadinone (OR = 3,87 [3,48-4,30]), au nomégestrol (OR = 4,93 [4,50-5,41]) et à l'acétate de cyprotérone (OR = 19,21 [16,61-22,22]).

Les localisations les plus fréquentes des méningiomes chez les cas exposés à la médrogestone ont été la convexité (19/42) et l'étage moyen de la base du crâne (13/42). Les tumeurs bénignes ont représenté 88% de ces cas (37/42). Aucune tumeur de grade malin n'a été retrouvée chez les cas exposés à la médrogestone. Le sur-risque d'un méningiome de l'étage moyen de la base du crâne (opéré) a été particulièrement élevé (8,30 [3,70-18,63]) avec la médrogestone. Le sur-risque estimé parmi les 45-54 ans a été légèrement plus élevé comparé à l'analyse principale (respectivement OR = 4,53 [2,73-7,53] et OR = 3,49 [2,38-5,10]) en cas d'exposition isolée récente avec la médrogestone.

⁶⁶ Au moins une délivrance dans l'année avant la date index et absence d'exposition à acétate de chlormadinone, de nomégestrol et de cyprotérone dans les 3 ans avant la date index.

⁶⁷ Exposition isolée récente, sans délivrance dans la 2^{ème} année avant la date index (utilisation dans l'année avant la date index et pas d'utilisation dans la 2^{ème} année avant la date index).

⁶⁸ Exposition isolée récente, avec au moins une délivrance dans la 2^{ème} année avant la date index (utilisation dans l'année avant la date index et dans la 2^{ème} année avant la date index).

Résultats sur les autres progestatifs que la médrogestone

Il n'a pas été retrouvé de sur-risque de méningiome concernant l'utilisation de la progestérone (UTROGESTAN et génériques) (par voie orale, intra-vaginale ou en gel) et de la dydrogestérone (DUPHASTON), que ce soit à durée courte ou en usage prolongé. L'exposition aux DIU au lévonorgestrel à 52 mg (stérilet hormonal MIRENA) et à 13,5 mg (stérilet hormonal JAYDESS) n'est pas liée à un sur-risque de méningiome. Du fait de leur commercialisation récente pour le DIU hormonal à 19,5 mg de lévonorgestrel (KYLEENA, commercialisé en 2018), ou de leur remboursement récent pour le diénogest seul (non remboursé avant 2020), on ne peut conclure dans cette étude sur l'existence ou non d'un sur-risque lié à leur utilisation. Le fait de ne pas retrouver de sur-risque avec l'utilisation du DIU à 52 mg de lévonorgestrel est néanmoins rassurant quant à l'utilisation du DIU moins dosé à 19,5 mg.

Données de prescriptions

Jusqu'en 2018, l'exposition à la médrogestone était faible (environ 20 000 femmes/an), ne permettant pas de déceler cet effet rare (pour rappel, l'incidence du méningiome dans la population générale est de 9 /100 000 personnes-années)²³. A partir de 2018, l'exposition à COLPRONE (médrogestone) a été multipliée par environ 3, avec 52 000 personnes exposées en 2021 (source Openmedic/assurance maladie)²³.

Après une baisse régulière de l'utilisation de la médrogestone entre 2006 et 2015, on observe une stabilisation des délivrances entre 2015 et 2018 autour de 9 000 personnes exposées par mois en France, puis une augmentation importante de son utilisation à partir de 2019 avec près de 30 000 femmes exposées mensuellement en 2022⁴⁷.

3.5 Modification du parcours de soins

Selon le RCP de COLPRONE (médrogestone), si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par COLPRONE (médrogestone) le traitement devra être arrêté et un avis neurochirurgical sera requis.

Dans ses recommandations, l'ANSM préconise de réaliser un examen par imagerie cérébrale (IRM) quel que soit l'âge de la patiente :

- à l'initiation du traitement en cas de facteurs de risque de méningiome identifiés (antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2).
- à tout moment pendant ou après le traitement en cas de signes évocateurs de méningiomes.
- au bout d'un an de traitement lorsque celui-ci nécessite d'être poursuivi, puis 5 ans après la dernière IRM, puis tous les 2 ans tant que le traitement est poursuivi.
- en cas d'exposition cumulée supérieure à un an, à un ou plusieurs progestatifs à risque de méningiome, (cyprotérone, chlormadinone, nomégestrol, médroxyprogestérone, médrogestone, promégestone) et de changement de traitement vers :
 - un de ces progestatifs à risque de méningiome OU
 - un progestatif avec un risque de méningiome non connu à ce jour (dienogest, drospirénone et désogestrel)

une IRM cérébrale doit être réalisée à l'instauration du nouveau traitement progestatif.

- en cas de changement de traitement pour un progestatif non associé à un risque de méningiome (dispositif intra utérin - DIU - au lévonorgestrel, progestérone par voie orale, vaginale ou

cutanée, dydrogestérone) une IRM sera réalisée si des signes évocateurs d'un méningiome apparaissent.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Cette réévaluation de COLPRONE, à base du progestatif médrogestone, fait suite à la publication d'une étude pharmaco-épidémiologique EPI-PHARE sur une cohorte française réalisée à partir du SNDS sur le risque de méningiome associé à l'utilisation prolongée de médrogestone chez les femmes⁴⁷. Cette étude s'inscrit dans la suite des études réalisées sur la cyprotérone, la chlormadinone et le nomégestrol qui avaient mis en évidence ce sur-risque avec ces 3 progestatifs.

Etat des connaissances sur le sur-risque de méningiome lié à l'utilisation de progestatifs⁴⁷

Les méningiomes sont les tumeurs primaires du système nerveux central les plus fréquentes. Il s'agit le plus souvent de tumeurs histologiquement bénignes à croissance lente, qui se développent dans l'espace sous-dural aux dépens des cellules arachnoïdiennes. Ces tumeurs intracrâniennes, intéressant l'enveloppe du cerveau, peuvent comprimer les tissus cérébraux adjacents, occasionnant dans ce cas notamment des déficits neurologiques focaux, des céphalées ou des crises d'épilepsie. La présence de symptômes neurologiques nécessite généralement un traitement chirurgical. Les méningiomes sont par ailleurs souvent découverts de façon fortuite, à l'occasion de la réalisation d'imagerie cérébrale (IRM, scanner). Le lien entre les méningiomes intracrâniens et les hormones sexuelles féminines, dont la progestérone, est biologiquement démontré. En effet, il existe des récepteurs à la progestérone dans plus des deux tiers des méningiomes et il a été observé une augmentation du volume des méningiomes lors des grossesses, ainsi qu'une décroissance de ces tumeurs en post-partum. En ce qui concerne l'utilisation d'hormones féminines exogènes, comme lors de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THM), les résultats des études sont contradictoires. Quant à l'utilisation des contraceptifs hormonaux, dans lesquels les dosages de progestatifs sont bien plus faibles, aucune association significative avec un risque de survenue de méningiome n'a été démontrée jusqu'alors⁶⁹. Concernant l'usage prolongé des progestatifs à forte dose, particulièrement utilisés en France, trois molécules sont associées à un important sur-risque de méningiome : l'acétate de nomégestrol et l'acétate de chlormadinone chez les femmes cis-genres, et l'acétate de cyprotérone chez les femmes cis-genres, les hommes et les femmes transgenres. L'arrêt de chacun de ces trois progestatifs conduit le plus souvent à une diminution de volume du méningiome.

Données avec la médrogestone

La médrogestone est un progestatif de synthèse dérivé de la 17-OH progestérone, qui agit comme la progestérone endogène sans effet androgénique⁴⁷.

⁶⁹ Le 13/12/2024, l'ANSM a annoncé que dans la continuité des travaux sur le risque de méningiome lié à l'utilisation de progestatifs, il a été créé un nouveau comité scientifique temporaire (CST). Ce dernier a pour objectif d'étudier les nouvelles données sur le risque éventuel de méningiome pour les femmes prenant des contraceptifs oraux et d'évaluer si de nouvelles mesures pour renforcer leur sécurité d'utilisation sont nécessaires.

On ne dispose pas de nouvelle donnée clinique d'efficacité avec la médrogestone et l'efficacité de la médrogestone apparaît mal démontrée dans ses différentes indications, selon le CST de l'ANSM²³.

Un sur-risque de chirurgie de méningiome a été observé pour l'exposition à la médrogestone avec un OR = 3,49 [2,38-5,10] en cas d'exposition isolée récente⁶⁶, avec un sur-risque augmenté en cas d'usage prolongé (OR de 4,08 [2,72-6,10]).

Le sur-risque était également mis en évidence pour les femmes exposées au chlormadinone (OR = 3,87 [3,48-4,30] en cas d'exposition isolée récente, OR = 5,55 [4,90-6,28] en cas d'usage prolongé) ou au nomégestrol (OR = 4,93 [4,50-5,41] en cas d'exposition isolée récente, OR = 7,54 [6,76-8,41] en cas d'usage prolongé).

Les localisations les plus fréquentes des méningiomes avec la médrogestone ont été la convexité et l'étage moyen de la base du crâne. Il s'agissait en majorité de tumeurs bénignes (88% des cas). Aucune tumeur de grade malin n'a été retrouvée chez les cas exposés à la médrogestone.

Sur la base des données disponibles sur le risque de méningiome avec la médrogestone, le RCP de COLPRONE (médrogestone) a été modifié en mars 2023 et avril 2024 et une communication auprès des professionnels de santé et des patientes a été diffusée sur :

- le risque de méningiome et les mesures à prendre pour l'éviter en termes d'exposition à la médrogestone avec la réalisation d'imagerie cérébrale par IRM.
- 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, en collaboration avec les représentants des sociétés savantes de gynécologie qui conclut que la médrogestone peut continuer à être utilisée en première intention dans les indications :

- saignements liés au fibrome ;
- endométriose ;
- douleur mammaire (mastodynie) sévère.

Il est à noter que pour la chlormadinone et le nomégestrol, dont les niveaux de risque de méningiome sont comparables, le rapport bénéfice/risque est limité au traitement pré-opératoire des fibromes.

Le rapport bénéfice/risque n'est plus positif au regard du risque grave de méningiome et la médrogestone ne doit pas être utilisée en première intention dans les indications :

- ménopause, cycle artificiel en association avec un œstrogène ;
- irrégularités du cycle ;
- syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles) ;
- douleur mammaire (mastodynie) non sévère.

Ces indications pour lesquelles l'utilisation en première intention de la médrogestone n'est pas recommandée sont identiques à celles pour lesquelles le rapport bénéfice/risque de la chlormadinone et du nomégestrol a été jugé défavorable par l'ANSM et pour lesquelles le service médical rendu est insuffisant (avis de la Commission du 12/07/2023).

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 COLPRONE (médrogestone) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie. Compte tenu de

la surveillance nécessaire liée au risque de survenue de méningiome, COLPRONE (médrogestone) 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, en cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, l'introduction d'un traitement progestatif est contre-indiquée, sauf exception à évaluer en réunion de concertation pluridisciplinaire (constituée de gynécologue et/ou endocrinologue et neurochirurgien) sur la base du rapport bénéfice/risque individuel pour les personnes traitées et de la présence ou non d'alternatives thérapeutiques.

Le traitement doit être prescrit à la dose minimale efficace avec une durée d'utilisation la plus courte possible.

L'intérêt à poursuivre le traitement doit être réévalué régulièrement (tous les ans), notamment aux alentours de la ménopause, le risque de méningiome augmentant fortement avec l'âge.

Une IRM cérébrale devra être réalisée en cas de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome (maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie).

En juillet 2024, un communiqué de presse commun du CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) – SFE (Société Française d'Endocrinologie) – SFG (Société française de gynécologie) – FNCGM (Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale)⁷⁰ rappelait la vigilance nécessaire lors de l'utilisation au long cours de macroprogestatifs, pour des doses importantes sur des durées prolongées en raison du risque de méningiomes et l'importance d'évaluer et de réévaluer chaque année la balance bénéfice risque de ce type de traitement pour chaque patiente.

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

Compte tenu du risque de méningiome identifié, COLPRONE (médrogestone) est un traitement de seconde intention uniquement dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées, et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale. Dans les autres situations, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes

Compte tenu du risque de méningiome identifié, COLPRONE (médrogestone) 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, COLPRONE (médrogestone) a une place uniquement en situation préopératoire. Une

⁷⁰ Communiqué de presse commun : CNGOF – SFE – SFG – FNCGM. Risque de méningiome et utilisation de macroprogestatifs. 8/07/2024

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.

Endométriose

Compte tenu du risque de méningiome identifié, COLPRONE (médrogestone) est un traitement de recours lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées, et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale.

Cycle artificiel en association avec un estrogène.

Compte tenu du risque de méningiome identifié, il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour la médrogestone 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.

Dysménorrhée

Compte tenu du risque de méningiome identifié, il n'y a pas de place pour la médrogestone dans la stratégie thérapeutique de la dysménorrhée.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

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

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période pré-ménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...)

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

cérébrale. Dans les autres situations, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf. 5.1).

→ 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 COLPRONE (médrogestone) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

COLPRONE (médrogestone) 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 COLPRONE 5 mg (médrogestone) est :

- **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) dans les troubles liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période pré-ménopausique : mastodynies sévères associées à une mastopathie,**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable au maintien de l'inscription de COLPRONE 5 mg (médrogestone) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM,**
- **défavorable au maintien de l'inscription de COLPRONE 5 mg (médrogestone) dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

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

5.3.2 Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes

- Les hémorragies fonctionnelles et ménorragies y compris celles liées aux fibromes peuvent entraîner une altération de la qualité de vie et une anémie.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans le respect des conditions de prescription et de surveillance en lien avec le risque de méningiome.
- Compte tenu du risque de méningiome identifié, COLPRONE (médrogestone) 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, COLPRONE (médrogestone) a une place uniquement en situation préopératoire (cf. 5.1).

→ 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 COLPRONE (médrogestone) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

COLPRONE (médrogestone) 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 COLPRONE 5 mg (médrogestone) est :

- **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) dans les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes en situation préopératoire,**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable au maintien de l'inscription de COLPRONE 5 mg (médrogestone) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM,**
- **défavorable au maintien de l'inscription de COLPRONE 5 mg (médrogestone) dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

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

5.3.3 Endométriose

- Les douleurs dues à l'endométriose peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important, dans le respect des conditions de prescription et de surveillance en lien avec le risque de méningiome.
- Compte tenu du risque de méningiome identifié, COLPRONE (médrogestone) est un traitement de recours lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées, et dans le respect des recommandations de surveillance par imagerie cérébrale (cf. 5.1).

→ 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 COLPRONE (médrogestone) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

COLPRONE (médrogestone) 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 COLPRONE 5 mg (médrogestone) est :

- **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) dans l'endométriose,**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable au maintien de l'inscription de COLPRONE 5 mg (médrogestone) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM,**
- **défavorable au maintien de l'inscription de COLPRONE 5 mg (médrogestone) dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

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

5.3.4 Cycle artificiel en association avec un estrogène

- L'hyperplasie endométriale augmente le risque de cancer de l'endomètre.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi, la période de la ménopause étant considérée comme la plus à risque de survenue de méningiome.
- Compte tenu du risque de méningiome identifié, il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour la médrogestone en association à un estrogène dans le cadre du traitement hormonal substitutif de la femme ménopausée (cf. 5.1).

→ 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 COLPRONE (médrogestone) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

COLPRONE (médrogestone) 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 COLPRONE 5 mg (médrogestone) est insuffisant dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription de COLPRONE 5 mg (médrogestone) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.3.5 Dysménorrhée

- Les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles peuvent altérer la qualité de vie.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans la dysménorrhée du fait de données sur le bénéfice limitées, de la présence d'alternatives thérapeutiques, du risque de survenue de méningiome.
- Compte tenu du risque de méningiome identifié, il n'y a pas de place pour la médrogestone dans la stratégie thérapeutique de la dysménorrhée (cf. 5.1).

→ 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 COLPRONE (médrogestone) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

COLPRONE (médrogestone) 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 COLPRONE 5 mg (médrogestone) est insuffisant dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription de COLPRONE 5 mg (médrogestone) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste

des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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 2023, le nombre de patientes ayant bénéficié de COLPRONE (médrogestone) en 2023 était de 59 454 patientes.

La population cible est estimée au maximum à 59 454 patientes.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté 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

La Commission rappelle :

- l'importance de la bonne information des patientes et des professionnels de santé quant au risque de méningiome concernant les mesures à prendre pour l'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 de médrogestone en respectant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), notamment concernant la recherche de méningiome avant de débuter le traitement et régulièrement en cours de traitement.
- l'importance de limiter la durée d'utilisation de ce médicament ainsi que sa posologie aux doses minimales efficaces (effet dose cumulée)
- la nécessité d'arrêter définitivement le traitement en cas de découverte d'un méningiome et un avis neurochirurgical sera requis.
- de ne pas substituer entre eux l'acétate de nomégestrol (LUTENYL et génériques), l'acétate de chlormadinone (spécialités génériques), l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR et génériques), l'acétate de médroxyprogestérone 150 mg/3 mL et la médrogestone en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome (contre-indication).

En raison du risque de méningiome, au-delà de la première année de traitement, COLPRONE (médrogestone) 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 (en cas de traitement d'une durée supérieure à 1 an). L'intérêt de la prescription doit être réévalué au minimum une fois par an en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes.

Annexe : tableau comparatif du RCP de COLPRONE (médrogestone)

AMM du 18/10/10	AMM en vigueur (rectificatif en date du 12/04/24)
<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Accidents thrombo-emboliques en évolution - Altérations graves de la fonction hépatique - Hémorragies génitales non diagnostiquées 	<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein ; - Antécédents de thrombo-embolie veineuse ou thrombo-embolie en cours (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; - Affections thrombophiliques connues (telles que déficits en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4) ; - Pathologie thrombo-embolique active ou récente (par exemple angor, infarctus du myocarde) ; - Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ; - Hémorragies génitales non diagnostiquées ; - Existence ou antécédents de méningiomes (voir rubrique 4.4) ; - Porphyrie.
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>Les études pharmaco-cliniques n'ont pas permis de démontrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes</p> <p>Bien qu'aucun risque thrombo-embolique ni métabolique n'ait jamais été observé, il ne peut être totalement écarté.</p> <p>La thérapeutique doit être interrompue en cas de survenue insolite des troubles suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - troubles oculaires, tels que perte de la vision unilatérale, diplopie, scotomes, lésions vasculaires de la rétine, - accidents thrombo-emboliques, - céphalées importantes. <p>En cas d'antécédents ou de facteurs de risques thrombo-emboliques, la prescription de ce médicament sera discutée en fonction de chaque cas.</p> <p>Précautions d'emploi</p> <p>En cas d'hémorragies utérines, il convient de ne pas prescrire ce traitement, avant d'avoir vérifié le diagnostic.</p> <p>En cas de métrorragies sous traitement hormonal substitutif, la vérification de l'absence d'une pathologie organique s'impose.</p> <p>En l'absence de lésion, une adaptation de la posologie de l'estrogène ou de la séquence du progestatif peut s'avérer nécessaire.</p> <p>Avant le début du traitement, le médecin doit s'assurer de l'absence d'adénocarcinome du sein ou de l'endomètre.</p> <p>Une prudence d'utilisation s'impose en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle sévère ou de diabète.</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Les études pharmaco-cliniques n'ont pas permis de démontrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes</p> <p>Méningiomes</p> <p>Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée de médrogestone (plusieurs années). Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par COLPRONE le traitement devra être arrêté et un avis neurochirurgical sera requis (voir rubrique 4.3). Dans certains cas, le volume du méningiome s'est stabilisé à l'arrêt du traitement par COLPRONE.</p> <p>Evènements thromboemboliques veineux :</p> <p>Des cas de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire ont été rapportés chez des femmes traitées pour des pathologies gynécologiques ou dans un cadre de THS. Des facteurs de risque de thrombose veineuse étaient souvent rapportés mais pas systématiquement.</p> <p>Dans l'indication cycle artificiel en association avec un œstrogène</p> <p>Dans le traitement des symptômes postménopausiques, les traitements hormonaux de substitution doivent être initiés dans les symptômes affectant négativement la qualité de vie. Dans tous les cas, une appréciation attentive sur les risques et bénéfices doit être entreprise, au moins annuellement, et les traitements hormonaux de substitution peuvent seulement être poursuivis tant que le bénéfice l'emporte sur le risque.</p> <p>Les preuves concernant les risques associés aux traitements hormonaux de substitution dans le traitement de la préménopause sont limitées. Cependant, de par le bas niveau de risque absolu chez les femmes les plus jeunes, la balance bénéfices/risques pour ces femmes peut être plus favorable que chez les femmes plus âgées.</p>

Examens médicaux et suivi :

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), une analyse complète des antécédents personnels et familiaux doit être réalisée. L'examen clinique et gynécologique complet (mammaire et pelvien) doit être réalisé à la lumière de ces informations et en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Affections nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par COLPRONE, associé à un œstrogène, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- présence de facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple: 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple: adénome hépatique) ;
- diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Motifs d'arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- nouvelle apparition de céphalée de type migraineux ;
- troubles oculaires (diplopie, baisse de l'acuité visuelle, lésions vasculaires de la rétine), des signes cliniques d'accidents thrombo-emboliques, artériels ou veineux,
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et carcinome

Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'œstrogènes seuls ([voir rubrique 4.8](#)). L'augmentation rapportée du risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls est de 2 à 12 fois supérieure au risque constaté chez les non-utilisatrices, selon la durée du traitement et la dose en œstrogènes (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

L'ajout cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/par cycle de 28 jours ou un traitement continu combiné par œstrogènes et progestatifs chez les femmes non

hystérectomisées, prévient les risques excessifs liés à un THS par œstrogènes seuls.

Des métrorragies et des «spottings» peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie endométriale maligne. En l'absence de lésion, une adaptation de la posologie de l'œstrogène ou de la séquence du progestatif peut s'avérer nécessaire.

Cancer du sein

Globalement, les preuves suggèrent un risque accru de cancer du sein chez les femmes traitées par des traitements combinés œstrogènes - progestatifs ainsi que possiblement chez les femmes qui suivent un THS par œstrogènes seuls, selon la durée du THS.

L'étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques, s'accordent pour indiquer un risque accru de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par THS combiné œstrogènes-progestatifs. Ce risque devient visible après environ 3 ans ([voir rubrique 4.8](#)).

Le risque supplémentaire devient apparent après plusieurs années d'utilisation, mais revient au même niveau qu'au début du traitement quelques années après l'arrêt du traitement (cinq ans au maximum).

Les THS, particulièrement les traitements combinés œstrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Cancer ovarien

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par œstrogènes seuls ou un THS combiné œstrogènes-progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, y compris l'essai WHI, suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés ([voir section 4.8](#)).

Thrombo-embolie veineuse

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3-3 de développer une thrombo-embolie veineuse (TEV) à savoir (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement que plus tard ([voir rubrique 4.8](#)).

Les patientes avec des anomalies thrombophiliques connues présentent un risque accru de TEV, et un THS peut encore augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes ([voir rubrique 4.3](#)).

Il est généralement reconnu que le risque de TEV est augmenté par les facteurs suivants : utilisation d'œstrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m²), grossesse/période post partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.

Comme chez tous les patients postopératoires, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir une TEV suite à une intervention chirurgicale. En cas d'immobilisation prolongée prévue suite à une intervention chirurgicale non urgente, une interruption provisoire du traitement est recommandée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura retrouvé entièrement sa mobilité.

Un dépistage peut être proposé aux femmes qui n'ont pas d'antécédents personnels de TEV, mais dont un parent au premier degré a eu des antécédents de TEV à un jeune âge, après conseils attentifs sur les limites du dépistage (il ne permet d'identifier qu'une partie des anomalies thrombophiliques).

Si une anomalie thrombophilique différente de celle constatée chez les membres de la famille est identifiée ou si l'anomalie est "sévère" (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou association de déficits), le THS est contre-indiqué.

Il convient d'effectuer une analyse très attentive du rapport bénéfices/risques pour l'utilisation d'un THS chez les femmes qui suivent déjà un traitement par anticoagulants.

Si une TEV se développe après le début du traitement, celui-ci doit être interrompu. Il faut informer les patientes du fait qu'elles doivent immédiatement contacter leur médecin si elles s'aperçoivent de symptômes thromboemboliques potentiels (par exemple gonflement douloureux de la jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne (MC)

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence la preuve d'une protection contre l'infarctus du myocarde cardiovasculaire chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante qui reçoivent un THS combiné œstrogènes /progestatifs ou par œstrogènes seuls.

Le risque relatif d'une MC augmente légèrement au cours d'un THS combiné œstrogènes-progestatifs. Comme le risque absolu de base de développer une MC est fortement lié à l'âge, le nombre de cas supplémentaires de MC dus à l'utilisation d'œstrogènes + progestatifs est très bas chez les femmes saines proches de la ménopause, mais il augmentera tout de même avec l'âge.

Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique

Les traitements combinés par œstrogènes et progestatifs et les traitements par œstrogènes seuls sont associés à une multiplication par jusqu'à 1,5 du risque d'AVC ischémique. L'âge ou le temps écoulé depuis la ménopause n'influent pas sur le risque relatif. Cependant, comme à la base, le risque d'AVC est fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes traitées par THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Précautions d'emploi

En cas de métrorragies sous traitement hormonal substitutif, la vérification de l'absence d'une pathologie organique s'impose.

Avant le début du traitement, le médecin doit s'assurer de l'absence d'adénocarcinome du sein ou de l'endomètre.

Une prudence d'utilisation s'impose en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle sévère ou de diabète.

Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur professionnel de santé en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le

début du traitement. Dans certains cas, un arrêt du traitement peut d'avérer nécessaire.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.8 Effets indésirables

Modifications des règles, aménorrhées, saignements intercurrents.

Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs.

Possibilité d'ictère cholestatique et de prurit.

Exceptionnellement : prise de poids, insomnie, troubles gastro-intestinaux.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous en fonction du système organique atteint et de la fréquence absolue. Les fréquences sont définies en termes de très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

Affections des organes de reproduction et du sein :	
Fréquence indéterminée :	Ménorrhagies Aménorrhée Métrorragies
Affections vasculaires :	
Fréquence indéterminée :	Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs, thrombose veineuse superficielle ou profonde, thrombophlébite,
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquence indéterminée :	Embolie pulmonaire
Affections hépatobiliaires :	
Fréquence indéterminée	Ictère cholestatique et de prurit
Investigations :	
Fréquence indéterminée :	Prise de poids
Affections gastro-intestinales :	
Fréquence indéterminée	Troubles gastro-intestinaux
Affections psychiatriques :	

Fréquence indéterminée	Insomnie, humeur dépressive, dépression, nervosité, irritabilité, perte de la libido,
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) :	
Fréquence indéterminée	Des cas de méningiomes simples et multiples ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) de médrogestone (voir rubriques 4.3 et 4.4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquence indéterminée	Fatigue, asthénie

Dans l'indication cycle artificiel en association avec un œstrogène :

Cancer du sein

Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque de cancer du sein est 2 fois plus élevé chez une femme traitée par une association œstrogène /progestatif pendant plus de 5 ans.

Cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées :

Chez les femmes non-hystérectomisées n'utilisant pas de THS, le risque de survenue d'un cancer de l'endomètre est de 5 pour 1000.

Chez les femmes non-hystérectomisées, l'utilisation d'un THS composé uniquement d'œstrogène n'est pas recommandée car le risque de survenue du cancer de l'endomètre est augmenté (voir rubrique 4.4)

Selon les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre varie de 5 à 55 cas supplémentaires pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans. Ce risque varie en fonction de la durée d'utilisation des œstrogènes et de la dose d'œstrogènes.

L'association d'un progestatif à l'œstrogène pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir l'augmentation de ce risque.

Dans l'étude WHS, le risque de survenue de cancer de l'endomètre n'est pas augmenté chez les femmes lors de l'utilisation séquentielle ou combinée d'un THS pendant 5 ans (risque relatif à 1.0 (0.8-1.2)).

Cancer de l'ovaire

L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou en association à un progestatif a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un

THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de cinq ans.

Maladie thrombo-embolique veineuse

Le risque de développer une maladie thrombo-embolique veineuse telle que thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire est 1,3 à 3 fois plus élevé chez les femmes sous THS que chez les non utilisatrices. La survenue d'un tel événement est plus probable dans la première année d'utilisation du THS (chapitre 4.4).

Maladie coronarienne

Le risque de survenue d'une maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS associant œstrogène et progestatif, au-delà de l'âge de 60 ans (chapitre 4.4).

Accident vasculaire cérébral ischémique

Le risque relatif de survenue d'un AVC ischémique est 1,5 fois plus élevé lors de l'utilisation d'œstrogènes seuls ou en association à un progestatif. Le risque d'accident vasculaire hémorragique n'est pas augmenté au cours de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif n'est pas dépendant de l'âge ou de la durée d'utilisation. Cependant, comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire chez les femmes qui utilisent un THS augmentera avec l'âge (voir chapitre 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

6.3 Durée de conservation	6.3 Durée de conservation
5 ans pour les plaquettes thermoformées PVC/Aluminium	
3 ans pour les plaquettes thermoformées PVC/PVDC/Aluminium	3 ans.