



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 OCTOBRE 2020

Acétate de cyprotérone
ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans :

- l'hirsutisme uniquement chez les **femmes non ménopausées** dans l'indication des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale **et** lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants.
- le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

Avis défavorable au remboursement dans l'hirsutisme chez les **femmes ménopausées**.

Le service médical rendu est désormais **modéré** (auparavant il était important) dans le traitement de l'hirsutisme (uniquement pour la population définie cf. infra) et dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Hirsutisme :

La société française d'endocrinologie recommande l'acétate de cyprotérone, associé à un estrogène, en traitement de 1^{ère} intention en cas d'hirsutisme majeur invalidant de la femme non ménopausée.

La spironolactone (hors AMM), sous couvert d'une contraception efficace, est le traitement de deuxième intention en cas d'effets indésirables, de contre-indication, de refus de la patiente ou d'absence d'efficacité de l'acétate de cyprotérone chez la femme non ménopausée.

Chez la femme ménopausée, ANDROCUR (acétate de cyprotérone) n'est pas recommandé et des solutions alternatives chirurgicales peuvent être envisagées dans le cas rare où une hyperactivité ovarienne androgénique non tumorale perdurerait en post-ménopause.

Des mesures cosmétiques permettant une épilation prolongée peuvent être proposées en association aux traitements anti-androgènes : l'électrolyse ou la photoépilation.

Place du médicament :

La Commission considère que :

- chez les femmes non ménopausées, ANDROCUR (acétate de cyprotérone), sous réserve du respect des recommandations émises (cf. recommandations particulières ci-après) conserve une place dans le traitement des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale et lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants. La Commission a pris en compte le besoin médical important en l'absence d'alternative disponible pour ces patientes.
- chez les femmes ménopausées, au vu d'une part du risque accru de survenue de méningiome mis en évidence dans cette population par les données disponibles (risque qui augmente avec l'âge), d'autre part, le sur risque de cancer du sein (en post-ménopause sous œstrogènes associés à des progestatifs de synthèse), ANDROCUR (acétate de cyprotérone) n'a pas de place dans la prise en charge de l'hirsutisme. Dans le cas rare d'hyperactivité ovarienne androgénique, les solutions chirurgicales (annexectomie) peuvent être envisagées.

Cancer de la prostate :

D'après les recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2020, les traitements palliatifs anti-androgéniques sont destinés aux patients avec une espérance de vie ≤ 5 ans avec un risque élevé ou très élevé de métastases ainsi que chez les patients lorsque la maladie progresse durant la phase d'abstention-surveillance avec des symptômes qui apparaissent ou lorsque l'ascension de PSA (antigène spécifique de la prostate) suggère l'apparition imminente de symptômes. A noter que les recommandations NCCN citent explicitement les anti-androgènes non stéroïdiens que sont le nilutamide, flutamide et le bicalutamide, mais ne mentionnent pas l'acétate de cyprotérone. Les recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2018 ne mentionnent pas non plus l'acétate de cyprotérone dans le traitement palliatif du cancer de la prostate.

L'AFU (Association Française d'Urologie) dans ses recommandations de 2018 souligne que l'intérêt de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone réside dans la gestion des bouffées de chaleur liée au traitement hormonal. Seules les bouffées de chaleur invalidantes doivent être prise en charge par un traitement médicamenteux.

Place du médicament :

La place d'ANDROCUR (acétate de cyprotérone) est aujourd'hui très restreinte au regard des alternatives disponibles dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. Le risque de méningiome est très limité avec ANDROCUR dans cette indication possiblement en raison de la durée d'exposition plus courte que chez la femme pour le traitement de l'hirsutisme majeur invalidant. Toutefois, il est à souligner que les autres anti-androgènes non stéroïdiens actuellement utilisés n'exposent pas à ce risque.

Au total, la Commission considère que dans le traitement palliatif du cancer de la prostate, l'acétate de cyprotérone conserve une place très limitée uniquement comme traitement de recours pour la gestion des bouffées de chaleur invalidantes liées au traitement hormonal.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle :

- l'importance de la bonne information des patients et des professionnels de santé quant aux risques de méningiomes concernant les mesures à prendre pour les éviter, leur détection et leur prise en

charge. Le renouvellement annuel de l'attestation d'information cosigné par le patient et le médecin doit être respecté.

- la nécessité d'effectuer toute prescription d'ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) en respectant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), notamment concernant la recherche de méningiomes avant de débiter le traitement et régulièrement en cours de traitement. Ainsi, une IRM cérébrale doit être réalisée en début de traitement afin de vérifier l'absence de méningiome. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.
- la nécessité d'utiliser dans la mesure du possible la plus faible dose efficace d'acétate de cyprotérone, les utilisations prolongées et à fortes doses étant à proscrire ;
- la nécessité d'arrêter définitivement le traitement en cas de découverte d'un méningiome.

| | |
|---------------------------------------|--|
| Motif de l'examen | Réévaluation du SMR à la demande de la Commission. |
| Indications concernées | Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. Dans cette indication, l'acétate de cyprotérone à 50 mg est indiqué lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants. Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. |
| SMR | Dans l'indication des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale, lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale et lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants, le SMR est : <ul style="list-style-type: none"> • MODÉRÉ chez les femmes non ménopausées, • INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les femmes ménopausées. <p>Dans l'indication du traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate, le SMR est :</p> <ul style="list-style-type: none"> • MODÉRÉ |
| ISP | ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans ces 2 indications. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>► Hirsutisme</p> <p>Sur la base :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des recommandations du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) mise en place par l'ANSM et de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) plaçant l'acétate de cyprotérone en traitement de 1^{ère} intention en cas d'hirsutisme majeur invalidant de la femme non ménopausée, - de la non-recommandation par la SFE et le CSST de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone chez la femme ménopausée, - du risque de survenue de méningiomes avec l'acétate de cyprotérone présenté dans les données de tolérance obtenues dans l'étude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du système national des données de santé (SNDS), - de l'histoire naturelle des méningiomes avec un risque de survenue qui augmente avec l'âge et du sur-risque de cancer du sein en post-ménopause sous œstrogènes associés à des progestatifs de synthèse, et donc de l'absence de données en faveur d'une utilisation de l'acétate de cyprotérone chez les femmes ménopausées, - de l'absence d'alternative chez la femme non ménopausée et de l'existence d'alternatives chirurgicales chez la femme ménopausée avec l'annexectomie dans les rares cas d'hyperactivité ovarienne androgénique. <p>la Commission considère que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les femmes non ménopausées, ANDROCUR (acétate de cyprotérone), sous réserve du respect des recommandations émises (cf. recommandations particulières ci-après) conserve une place dans le traitement des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale et lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants. La Commission a pris en compte le besoin médical important en l'absence d'alternative disponible pour ces patientes. - chez les femmes ménopausées, au vu d'une part du risque accru de survenue de méningiome mis en évidence dans cette population par les données disponibles (risque qui augmente avec l'âge), d'autre part, le sur-risque de cancer du sein (en post-ménopause sous œstrogènes associés à des progestatifs de synthèse), ANDROCUR (acétate de cyprotérone) n'a pas de place dans la prise en charge de l'hirsutisme. Pour ces patientes, dans les rares cas d'hyperactivité ovarienne androgénique, les solutions chirurgicales (annexectomie) peuvent être envisagées. |

► Cancer de la prostate

Sur la base :

- des recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), qui mentionnent spécifiquement les anti-androgène non stéroïdiens dans le traitement palliatif du cancer de la prostate, mais ne citent pas l'acétate de cyprotérone ;
- de la place de l'acétate de cyprotérone limitée à la gestion des bouffées de chaleur invalidantes liées au traitement hormonal d'après l'Association Française d'Urologie (AFU) ;
- du risque de survenue de méningiome limité chez l'homme avec l'acétate de cyprotérone et qui est à mettre en regard de la durée d'exposition chez ces patients avec une espérance de vie ≤ 5 ans, mais qui n'est pas retrouvé pour les anti-androgènes non-stéroïdiens ;
- des alternatives thérapeutiques anti-androgéniques disponibles,

la Commission considère que la place d'ANDROCUR (acétate de cyprotérone) est aujourd'hui restreinte au traitement de recours pour la gestion des bouffées de chaleur invalidantes liées au traitement hormonal au regard des alternatives disponibles dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. Le risque de méningiome est très limité avec ANDROCUR dans cette indication notamment en raison de la durée d'exposition plus courte que chez la femme pour le traitement de l'hirsutisme majeur invalidant. Toutefois, il est à souligner que les autres anti-androgènes non stéroïdiens actuellement utilisés n'exposent pas à ce risque.

Dans ces 2 indications, la CT rappelle :

- l'importance de la bonne information des patients et des professionnels de santé quant aux risques de méningiomes concernant les mesures à prendre pour les éviter, leur détection et leur prise en charge. Le renouvellement annuel de l'attestation d'information cosigné par le patient et le médecin doit être respecté.
- la nécessité d'effectuer toute prescription d'ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) en respectant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), notamment concernant la recherche de méningiomes avant de débiter le traitement et régulièrement en cours de traitement. Ainsi, une IRM cérébrale doit être réalisée en début de traitement afin de vérifier l'absence de méningiome. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.
- la nécessité d'utiliser dans la mesure du possible la plus faible dose efficace d'acétate de cyprotérone, les utilisations prolongées et à fortes doses étant à proscrire ;
- la nécessité d'arrêter définitivement le traitement en cas de découverte d'un méningiome.

Population cible

La population cible d'ANDROCUR dans le traitement de l'hirsutisme majeur d'origine non tumorale retentissant gravement sur la vie psycho-affective et sociale est estimé à 12 600 femmes.

La population cible d'ANDROCUR dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate est estimée à une centaine de patients.

Recommandations

► Conditionnement

Afin de faciliter la prise de la plus faible dose efficace d'acétate de cyprotérone possible, la Commission encourage la mise à disposition de dosages plus faibles d'ANDROCUR spécifiquement adaptés à la prise en charge de l'hirsutisme majeur invalidant. Elle considère que la seule disponibilité de la présentation d'ANDROCUR 50 mg limite la possibilité d'ajuster la posologie.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle :

- l'importance de la bonne information des patients et des professionnels de santé quant aux risques de méningiomes concernant les mesures à

prendre pour les éviter, leur détection et leur prise en charge. Le renouvellement annuel de l'attestation d'information cosigné par le patient et le médecin doit être respecté.

- la nécessité d'effectuer toute prescription d'ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) en respectant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), notamment concernant la recherche de méningiomes avant de débiter le traitement et régulièrement en cours de traitement. Ainsi, une IRM cérébrale doit être réalisée en début de traitement afin de vérifier l'absence de méningiome. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.
- la nécessité d'utiliser dans la mesure du possible la plus faible dose efficace d'acétate de cyprotérone, les utilisations prolongées et à fortes doses étant à proscrire ;
- la nécessité d'arrêter définitivement le traitement en cas de découverte d'un méningiome.

► Portée de l'avis

Génériques d'ANDROCUR

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques d'ANDROCUR (acétate de cyprotérone), cf. rubrique 012.

Autres progestatifs

La Commission souhaite être destinataire de l'ensemble des données disponibles relatives à LUTERAN (acétate de chlormadinone) et LUTENYL (acétate de nomégestrol), spécialités avec lesquelles un risque de méningiome a aussi été identifié. Ces données devront être fournies dans un délai de 3 mois après la consultation publique planifiée par l'ANSM le 2 novembre 2020. Sur la base de ces données, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ces deux médicaments.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une réévaluation d'ANDROCUR, 50 mg, comprimé sécable (acétate de cyprotérone) à la demande de la commission de la Transparence suite à la réévaluation de la balance bénéfices/risque (B/R) de ce médicament par l'EMA en mars 2020¹, qui a conduit à une restriction de son AMM.

La réévaluation du B/R a fait suite à la publication de nouvelles données sur le risque d'apparition de méningiome² sous acétate de cyprotérone ; ce risque étant mentionné dans la notice du médicament depuis 2011 suite à un signal européen lancé par la France en 2009 et fait l'objet d'une surveillance particulière depuis cette date.

Pour rappel, l'acétate de cyprotérone est un dérivé de la progestérone ayant des propriétés antiandrogéniques qui dispose d'une AMM depuis le 08/04/1980 dans les indications suivantes :

- « hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale,
- traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate ».

Suite à la réévaluation du B/R de mars 2020, l'AMM dans l'hirsutisme a été restreinte « lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants ».

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription en date du 22 juin 2016, la commission de la Transparence avait considéré que le SMR d'ANDROCUR (acétate de cyprotérone) restait important dans ces 2 indications. La Commission avait constaté également que la spécialité ANDROCUR 50 mg avait été prescrite dans la contraception et dans la prise en charge de l'acné ; la Commission avait rappelé qu'il s'agissait d'usage hors AMM.

A noter qu'ANDROCUR existait également sous la présentation ANDROCUR 100 mg³, mais le laboratoire a demandé la radiation de cette spécialité (applicable en décembre 2020) suite à un arrêt de commercialisation depuis avril 2018.

► Rappel sur le méningiome

Le méningiome représente en population générale 37 % des tumeurs intracrâniennes primaires et constitue le type de tumeur intracrânienne le plus courant à partir de 35 ans. L'exposition aux radiations ionisantes, le genre féminin, l'âge et la neurofibromatose de type 2 sont les principaux facteurs de risque identifiés du méningiome. Le lien entre le méningiome et les hormones sexuelles endogènes, par exemple avec la croissance des méningiomes lors de la grossesse, est un fait établi.⁴

¹ EMA. Restrictions in use of cyproterone due to meningioma risk. 27 mars 2020. [Internet] Consulté le 19 août 2020 https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/cyproterone-article-31-referral-restrictions-use-cyproterone-due-meningioma-risk_en-0.pdf

² Le méningiome est une tumeur, le plus souvent bénigne, qui se développe à partir des membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière (les méninges).

³ Indications d'ANDROCUR 100 mg : « traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate » et « réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique »

⁴ Weill A, Cadier B et al. Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Etude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS. Juin 2019, rapport final disponible en ligne sur le site de l'ANSM [consulté le 28/08/2020]

► Historique de la caractérisation du lien entre la prise d'acétate de cyprotérone et la survenue de méningiome^{5,6}

Les premières discussions européennes sur le risque de méningiomes sous acétate de cyprotérone débutent en 2009, date à laquelle l'ANSM a lancé un signal à l'Europe sur la base d'une publication⁷ mettant en évidence une association entre l'acétate de cyprotérone et la survenue de méningiomes. Ce signal a été évalué puis discuté avec l'Allemagne comme pays rapporteur au comité de pharmacovigilance de l'agence européenne du médicament (PhWP) de 2009 et des modifications du RCP (et rubriques correspondantes de la notice) ont été actées pour les spécialités contenant plus de 2 mg d'acétate de cyprotérone, afin d'implémenter ce risque en 2011.

Entre 2011 et aujourd'hui, le RCP a évolué pour intégrer au fur et à mesure les nouvelles données obtenues sur le risque de méningiome et les mesures à prendre pour les professionnels de santé et les patients (cf. rubrique 013 et 0).

En 2014, une enquête de pharmacovigilance du CRPV de Strasbourg a identifié 44 cas de méningiomes sous progestatifs (dont 39 sous acétate de cyprotérone et 33 opérés)⁸.

En 2018, l'ANSM a mené plusieurs actions :

- création d'un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) qui a publié des recommandations d'imagerie médicale cérébrale et de prise en charge et suivi des patients traités par acétate de cyprotérone⁹.
- réunion d'un groupe de travail élargi aux associations de patients et professionnels de santé. De nouvelles mesures de renforcement de l'information sur le risque de méningiome sous ANDROCUR ou ses génériques sont mises en place avec notamment : la création d'un document d'information aux patients, une attestation d'information nécessaire à la délivrance de la spécialité et l'envoi de courriers CNAM- MSA-ANSM¹⁰ aux prescripteurs d'ANDROCUR ou de ses génériques et aux patients.
- ouverture d'une enquête de pharmacovigilance au CRPV Fernand Widal pour faire suite à l'enquête de Strasbourg de 2014. Les résultats de l'enquête du CRPV Fernand Widal sont présentés dans le chapitre 8.3.3 de cet avis.

En juillet 2019, l'ANSM a diffusé une lettre aux professionnels de santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC)¹¹ pour souligner les modifications apportées dans le RCP d'ANDROCUR (sur la base des résultats préliminaires de l'étude et transmettre le document d'information à destination des patients¹² ainsi que l'attestation annuelle d'information¹³).

Les principaux nouveaux éléments sont les suivants :

- La plus faible dose efficace possible doit être prescrite. Les utilisations prolongées et à fortes doses étant à proscrire ;
- La nécessité de prescrire une IRM cérébrale en début de traitement afin de vérifier l'absence de méningiome. Pour les patients déjà en cours de traitement prescrire une IRM tous les 2 ans ;
- En cas de découverte d'un méningiome, le traitement doit être arrêté définitivement.
- L'obligation de co-signer (médecin et patient) l'attestation annuelle d'information. Ce document informe du risque de survenue de méningiome lors d'une utilisation prolongée à forte dose. Les éléments diagnostic du méningiome ainsi que la conduite à tenir devant une

⁵ CSST méningiome et acétate de cyprotérone. Séance du 13/06/2018. Compte rendu de séance. [INTERNET]

⁶ Comité scientifique permanent surveillance et pharmacovigilance. Formation restreinte Expertise du 19 novembre 2019. Compte rendu de séance [INTERNET]

⁷ Froelich, S. et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? Endocrine abstracts 2008 : 16 ; p158

⁸ Enquête concernant les méningiomes et l'acétate de cyprotérone. Présentée en Comité technique de pharmacovigilance le 18 juin 2019.

⁹ CSST méningiome et acétate de cyprotérone. Séance du 01/10/2018. Compte rendu de séance. [INTERNET] Consulté le 31/08/2020

https://www.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8a5aca950588f03b73478cb24dcd0ed0.pdf

¹⁰ Rapport charge et produits MSA 2021. [Internet] Consulté le 01/09/2020. <https://statistiques.msa.fr/wp-content/uploads/2020/07/MSA-Charges-et-produits-2021.pdf>

¹¹ Lettre aux professionnels de santé. Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acétate de cyprotérone dosées à 50 ou 100 mg (ANDROCUR et ses génériques Juin 2019).

¹² Information pour le patient. ANDROCUR et ses génériques. Mai 2019

¹³ Attestation d'information. Traitement par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) et risque de méningiome.

suspicion ou un diagnostic sont présentés. Dans ce document, doit être mentionné si la prescription est réalisée dans le cadre de l'AMM ou hors AMM ;

En juillet 2019 a été publié le rapport d'une étude pharmaco-épidémiologique de cohorte⁴ à partir des données du SNDS entre 2007 et 2015 ayant évalué, en vie réelle, l'impact de l'exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone à forte dose chez la femme sur le risque de survenue de méningiome. Les résultats de cette étude sont présentés dans le chapitre 8.3.2 de cet avis.

A la demande des autorités de santé françaises, un arbitrage européen (article 31 de la directive 2001/83/CE) a été initié en juillet 2019 sur les produits contenant de l'acétate de cyprotérone, sur la base des résultats identifiés dans cette étude pharmaco-épidémiologique. Les résultats de la réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits contenant de l'acétate de cyprotérone publiés le 14 février 2020 et adopté par le CMDh en mars 2020 sont les suivants :

- dans l'hirsutisme, l'utilisation de l'acétate de cyprotérone est possible uniquement lorsque les autres traitements ont échoué,
- dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate, l'utilisation de l'acétate de cyprotérone reste inchangée.

La publication d'une lettre aux professionnels de santé validée par le PRAC et le CMDh a été diffusé en avril 2020 dans tous les états membres pour les spécialités contenant de l'acétate de cyprotérone uniquement^{14,15}.

Sur la base des nouvelles données caractérisant le risque de méningiome chez les patients recevant ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone), la Commission a souhaité réévaluer le SMR de cette spécialité.

02 INDICATIONS

« Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. **Dans cette indication, l'acétate de cyprotérone à 50 mg est indiqué lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants.***

Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. »

* Cet ajout fait suite à la réévaluation du B/R du médicament en mars 2020.

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

En raison du risque de méningiome, ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable doit être prescrit et dispensé sous réserve du recueil de l'attestation d'information du patient qui devra être renouvelée une fois par an (voir rubriques 4.3 et 4.4).

« L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patient et de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où le

¹⁴ Restrictions in use of cyproterone acetate due to risk of meningioma. [Internet] Consulté le 19 août 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/restrictions-use-cyproterone-acetate-due-risk-meningioma_en.pdf

¹⁵ Lettre aux professionnels de santé. Restriction d'utilisation de l'acétate de cyprotérone liées au risque de méningiome. 16 avril 2020.

risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire.

Chez l'homme :

Dans le cancer de la prostate : 200 à 300 mg, soit 4 à 6 comprimés par jour sans interruption.

Chez la femme :

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre ANDROCUR 50 mg, il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse avant le début du traitement.

Chez la femme en période d'activité génitale, ANDROCUR 50 mg doit être associé à un estrogène.

Dose d'instauration du traitement :

- Du 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle : prendre 1 comprimé d'ANDROCUR 50 mg par jour associé à de l'estradiol ou du valérate d'estradiol (par voie orale ou percutanée) et associer une contraception locale supplémentaire pendant les deux premiers cycles.
- Du 21^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement.

Dose d'entretien : 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg ou **réduction de la dose à ½ comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg en fonction des signes cliniques**, toujours en association à l'estradiol ou au valérate d'estradiol pendant les 20 jours de prise d'ANDROCUR 50 mg.

En cas d'absence de saignement de privation pendant les 8 jours sans traitement, l'absence de grossesse devra être confirmée par un test immunologique.

En cas d'oubli, si l'heure de prise est dépassée de plus de 12 heures, l'action contraceptive d'ANDROCUR 50 mg n'est plus garantie. Poursuivre le traitement selon le schéma thérapeutique prescrit mais associer des mesures contraceptives supplémentaires (préservatif ou autre) jusqu'à la fin du cycle en cours. En fin de cycle, en cas d'absence de saignement de privation, confirmer l'absence d'une grossesse avant la reprise du traitement.

Réévaluer les bénéfices et les risques du traitement par ANDROCUR 50 mg au début de la ménopause.

L'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR 50 mg doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Après la ménopause : ½ à 1 comprimé par jour pendant 20 jours sur 28 si possible en association avec une estrogénothérapie substitutive.

ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable n'est pas recommandé avant la fin de la puberté. »

04 BESOIN MEDICAL

04.1 Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale, lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale

L'hirsutisme féminin est un excès de pilosité à des endroits normalement peu pileux chez la femme et indiquant le plus souvent un excès d'androgènes ou pouvant aussi résulter d'une hypersensibilité aux androgènes¹⁶. L'une des causes la plus fréquente est le syndrome des ovaires polykystiques¹⁷.

Le diagnostic de l'hirsutisme repose essentiellement sur le score de Ferriman et Gallwey¹⁸ qui évalue l'étendue de la pilosité avec une notation de 0 à 4 pour 9 parties du corps, soit un score compris entre 0 et 36. Plus la pilosité est importante, plus le score est élevé. D'autres examens peuvent être

¹⁶ Ameli.fr. Bilan et traitement de la pilosité excessive. 28 janvier 2020. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/pilosite-excessive-femme/bilan-traitement>

¹⁷ van Zuuren EJ, Fedorowicz Z et al. Traitements contre la pilosité indésirable de type masculin chez les femmes. Cochrane 2015.

¹⁸ Rosenfield R.L. Hirsutism Clinical Practice. N Engl J Med 2005; 353:2578-2588

nécessaires tels qu'un bilan hormonal par dosage sanguin ou une échographie abdominopelvienne¹⁶.

La prévalence de l'hirsutisme varie de 5 à 15 % selon les populations étudiées et les critères utilisés¹⁹.

Chez la femme non ménopausée, la société française d'endocrinologie (SFE), en 2020, recommande l'acétate de cyprotérone, associé à un estrogène, en traitement de 1^{ère} intention en cas d'hirsutisme majeur invalidant²⁰. La SFE précise que cette utilisation doit être à la posologie minimale efficace et avec une durée de traitement la plus courte possible.

Chez la femme ménopausée, ANDROCUR n'est pas recommandé, tel que précisé dans la note d'information du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) de l'ANSM en octobre 2018⁹, et repris dans les recommandations de 2020 de la SFE. Bien que non précisé dans les recommandations, et d'après avis d'expert cette non-recommandation chez la femme ménopausée est notamment liée à l'épidémiologie des méningiomes qui augmente avec l'âge^{4,21}, et au sur-risque de cancer du sein en post-ménopause sous oestrogènes associés à des progestatifs de synthèse^{22,23,24,25,26}. Enfin, chez les femmes ménopausées, des solutions alternatives chirurgicales, tels que l'annexectomie peuvent être envisagées dans le cas rare où une hyperactivité ovarienne androgénique non tumorale perdurerait en post-ménopause²⁷.

La spironolactone (hors AMM), en association avec une contraception efficace, est le traitement de deuxième intention en cas d'effets indésirables, de contre-indication, de refus de la patiente ou d'absence d'efficacité de l'acétate de cyprotérone.

Des mesures cosmétiques permettant une épilation prolongée peuvent être proposées en association aux traitements anti-androgènes : électrolyse ou photoépilation.

En dehors de l'acétate de cyprotérone, le besoin médical n'est pas couvert chez les femmes non ménopausées dans les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale, lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces avec un meilleur profil de tolérance afin d'améliorer la qualité de vie de ces patientes.

Chez les femmes ménopausées, le besoin médical est couvert par la chirurgie avec l'annexectomie dans le cas rare où perdurerait une hyperactivité ovarienne androgénique non tumorale. Il persiste cependant un besoin médical à disposer de médicaments afin d'améliorer la qualité de vie de ces patientes.

04.2 Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

Le cancer de la prostate se situe au 1er rang des cancers chez l'homme, devant les cancers du poumon et du côlon-rectum. Il représente près de 26 % des cancers incidents masculins et survient

¹⁹ Pilosité excessive chez les femmes. Différencier hypertrichose et hirsutisme. Rev Prescrire 2006 ; 26 (269):116-122.

²⁰ SFE. Société Française d'endocrinologie. Nouvelles recommandations pour le traitement des hyperandrogénies. 2020.

²¹ Ostrom, Q.T, Gittleman H. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. Neuro-Oncol. 2017 ; 20 : v1–v88.

²² Manson JE, Bassuk SS et al. The Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy: lessons learned. Menopause. 2020;27:918-28.

²³ Chlebowski RT, Rohan TE et al. Breast Cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: Analyses of data from 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol. 2015;1:296-305.

²⁴ Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. J Natl Cancer Inst. 2013;105:526-35.

²⁵ Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study [published correction appears in Breast Cancer Res Treat. 2008 Jan;107(2):307-8]. Breast Cancer Res Treat. 2008;107:103-11.

²⁶ Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study [published correction appears in Lancet. 2003 Oct 4;362(9390):1160]. Lancet. 2003;362:419-27.

²⁷ Castell AL, Hieronimus S et al. Hyperthécose ovarienne post-ménopausique [Post-menopausal ovarian hyperthecosis]. Gynecol Obstet Fertil. 2012;40:316-9.

dans environ 66 % des cas chez des hommes âgés de plus de 65 ans. Il se situe au 3e rang des décès par cancer chez l'homme bien que son incidence et sa mortalité connaissent une diminution depuis quelques dizaines d'années²⁸.

Parmi les facteurs de risque du cancer de la prostate on retrouve notamment l'âge et les antécédents familiaux²⁹. Le diagnostic initial du cancer de la prostate comprend généralement une évaluation clinique avec palpation de la prostate, dosage sanguin du PSA (antigène spécifique de la prostate) et pour confirmer le diagnostic, une biopsie de la glande prostatique³⁰.

D'après les recommandations NCCN de mai 2020, les traitements palliatifs anti-androgéniques sont destinés aux patients avec une espérance de vie ≤ 5 ans avec un risque élevé ou très élevé de métastases ainsi que chez les patients lorsque la maladie progresse durant la phase d'abstention-surveillance avec des symptômes qui apparaissent ou lorsque l'ascension de PSA suggère l'apparition imminente de symptômes³⁰. A noter que les recommandations NCCN citent explicitement les anti-androgène non-stéroïdiens que sont le nilutamide, flutamide et le bicalutamide, mais ne mentionnent pas l'acétate de cyprotérone. Les recommandations ESMO de 2018 ne mentionnent pas non plus l'acétate de cyprotérone dans le traitement palliatif du cancer de la prostate²⁹.

L'AFU (Association Française d'Urologie) souligne dans ces recommandations de 2018 que l'intérêt de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone réside dans la gestion des bouffées de chaleur liée au traitement hormonal³¹.

Le besoin médical est actuellement couvert par les alternatives disponibles dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. Néanmoins, il persiste un besoin à disposer de traitement plus efficace avec un meilleur profil de tolérance.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Hirsutisme féminin chez les femmes non ménopausées

Les comparateurs cliniquement pertinent d'ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) sont les médicaments utilisés chez les femmes non ménopausées dans le traitement des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.

5.1.1 Médicaments

▶ DIANE 35

Bien qu'à un dosage d'acétate de cyprotérone beaucoup plus faible DIANE 35 (acétate de cyprotérone 2 mg/ éthinyloestradiol 0.035 mg) des laboratoires Bayer est également indiqué dans l'hirsutisme en prise quotidienne du 1^{er} au 21^{ème} jour du cycle.

Pour rappel ANDROCUR 50 mg, est utilisé du 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle menstruel à la plus faible dose possible, pouvant être de 1 ou 1/2 comprimé d'ANDROCUR 50 mg par jour associé à de l'estradiol ou du valérate d'estradiol (par voie orale ou percutanée).

L'indication d'AMM complète pour DIANE 35 est la suivante :

²⁸ INCA. Epidémiologie des cancers. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-desante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> (consulté le 13/08/2020).

²⁹ Parker C, Castro E et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 ; 31 :1119-34.

³⁰ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2020

³¹ Rozet F, Hennequin C et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU-Actualisation 2018-2020 : cancer de la prostate. Prog urol. 2018 ; 28 :S79-S130.

« Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.

Pour le traitement de l'acné, DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques. Dans la mesure où DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux ».

La commission de la Transparence ne s'est jamais prononcée sur DIANE 35 qui est disponible uniquement en non remboursable.

► Spironolactone

La spironolactone en association avec une contraception efficace, est le traitement de deuxième intention en cas d'effets indésirables, de contre-indication, de refus de la patiente ou d'absence d'efficacité de l'acétate de cyprotérone²⁰. Cependant, en France, cette spécialité n'a jamais été évalué dans cette indication et ne dispose pas d'AMM³². La spironolactone n'est donc pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

5.1.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans ses recommandations de mai 2020²⁰, la Société Française d'Endocrinologie (SFE) conseille pour les femmes non ménopausées ayant un hirsutisme majeur invalidant et en complément des traitements médicamenteux, la réalisation de mesures cosmétiques telles que l'électrolyse ou la photoépilation, qui sont remboursés dans « l'hirsutisme confirmé et documenté »³³.

► Conclusion

Chez les femmes non ménopausées ayant un hirsutisme majeur d'origine non tumorale, la spécialité DIANE 35 (acétate de cyprotérone 2 mg/ éthinylestradiol 0.035 mg) qui dispose d'une AMM dans le traitement de l'hirsutisme est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent d'ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone). Néanmoins, la CT souligne qu'elle ne l'a pas évalué.

05.2 Hirsutisme féminin chez les femmes ménopausées

Les comparateurs cliniquement pertinent d'ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) sont les médicaments utilisés chez les femmes ménopausées dans le traitement des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.

5.2.1 Médicaments

D'après avis d'expert, la spironolactone, peut être utilisée hors AMM en cas de refus de la patiente de l'annexectomie ou lorsque l'origine ovarienne n'est pas confirmée. Cependant, en France, cette spécialité n'a jamais été évalué dans cette indication et ne dispose pas d'AMM³⁴. La spironolactone n'est donc pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

³² Dans d'autres pays la spironolactone dispose d'une AMM dans l'hirsutisme, notamment en Australie, Colombie, Cambodge, Indonésie.

³³ Actes concernés par le remboursement : QZNP027 Séance d'épilation cutanée électrique ; QZNP029 Séance d'épilation cutanée sur moins de 50 cm², avec laser ou avec lampe flash ; QZNP028 Séance d'épilation cutanée sur 50 cm² à 150 cm², avec laser ou avec lampe flash ; QZNP030 Séance d'épilation cutanée sur plus de 150 cm², avec laser ou avec lampe flash

³⁴ Dans d'autres pays la spironolactone dispose d'une AMM dans l'hirsutisme, notamment en Australie, Colombie, Cambodge, Indonésie.

5.2.2 Comparateurs non médicamenteux

La réalisation de mesures cosmétiques telles que l'électrolyse ou la photoépilation peuvent être réalisées et sont remboursés dans « l'hirsutisme confirmé et documenté ».

Des solutions chirurgicales, tels que l'annexectomie peuvent être envisagées dans le cas rare où une hyperactivité ovarienne androgénique non tumorale perdurerait en post-ménopause²⁷.

► Conclusion

Chez les femmes ménopausées ayant un hirsutisme majeur d'origine non tumorale, le comparateur cliniquement pertinent est l'annexectomie dans le cas rare d'hyperactivité ovarienne androgénique post-ménopause, l'annexectomie est un comparateur cliniquement pertinent.

05.3 Cancer de la prostate

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ANDROCUR (acétate de cyprotérone) sont les médicaments utilisés dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

5.3.1 Médicaments

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR | Prise en charge |
|---|---|---|-----------|------------|------------------------------|
| ANANDRON (nilutamide) <i>Sanofi-Aventis</i> | Cancer de la prostate métastasé en co-prescription avec la castration chirurgicale ou chimique, l'efficacité s'observant chez les patients non traités antérieurement (moins de 10% de réponses lorsqu'une première thérapeutique hormonale a été tentée et s'est avérée inefficace ou dépassée). | RI : 15 mai 2013 | Important | NA | Oui |
| CASODEX (bicalutamide) <i>Astra-Zeneca</i> | Cancer de la prostate métastasé, en association à une castration médicale ou chirurgicale. | RI : 8 juin 2016 | Important | NA | Oui |
| Génériques de EULEXINE (flutamide) AMM du princeps abrogée le 14/08/2015. | Cancer de la prostate avec métastases. | 19/06/1986 (inscription) 16/11/2005 (dernier RI) | Important | Sans objet | Oui (pour les génériques) |

Dans son extension d'indication dans le cancer de la prostate localement avancé à haut risque de progression de la maladie en traitement seul, CASODEX a obtenu un SMR insuffisant le 8 juin 2016.

5.3.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les données concernant l'évaluation au niveau international sont celles fournies par le laboratoire :

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|---|---|
| | Oui / Non / En cours Si non pourquoi | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | Oui | Indications de l'AMM |
| Allemagne | Oui | Indications de l'AMM |
| Pays-Bas | Oui | Indications de l'AMM |
| Belgique | Oui | <p>Indications thérapeutiques de l'AMM :</p> <p>Chez la femme : Symptômes d'androgénisation sévères, tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Hirsutisme très sévère ❖ Alopécie androgénique sévère, souvent associée à des formes sévères d'acné et/ou de séborrhée. <p>Chez l'homme</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Inhibition de la libido modifiée de façon pathologique (paraphilies) ; ❖ Traitement anti-androgène du cancer avancé ou inopérable de la prostate. <p>Périmètre de remboursement</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Hypersexualité chez l'homme ; dans ce cas, la demande comprendra un rapport établi conjointement par un psychiatre et un interniste, rapport dans lequel, en se basant entre autres sur un bilan de la fonction gonadique, l'utilisation de ce produit est motivée. ❖ Traitement hormonal du cancer avancé ou inopérable de la prostate. ❖ Hirsutisme grave sur base d'un rapport d'un médecin-spécialiste en gynécologie ou d'un médecin-spécialiste en médecine interne endocrinologue établissant qu'il s'agit d'un hirsutisme ne pouvant pas être traité par une thérapie causale et dont la sévérité est de 8 minimum à l'échelle hormonale de Ferriman et Gallwey (c'est-à-dire exclusion des avant-bras et des jambes dans l'établissement du score) et dont l'origine est soit une hyperproduction d'androgènes par l'ovaire ou les surrénales objectivée par un taux plasmatique supérieur à la norme du laboratoire, soit une hypersensibilité des récepteurs cutanés avec production normale d'androgènes. ❖ Transsexualisme attesté par un rapport motivé établi conjointement par le médecin-spécialiste en psychiatrie et le médecin-spécialiste en endocrinologie qui ont en charge le suivi thérapeutique. Cette prise en charge hors AMM en cas de transsexualisme attesté a été sollicitée par les médecins spécialistes et non par Bayer HealthCare SAS et acceptée par le NIHDI (<i>National Institute for Health and Disability Insurance</i>). |
| Espagne | Oui | Indications de l'AMM |
| Italie | Oui | Indication de l'AMM |

La spécialité ANDROCUR ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|--|---|
| Date de l'avis | 22 juin 2016 (renouvellement d'inscription) |
| Indication | <ul style="list-style-type: none"> « Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. » |
| SMR | Le service médical rendu par ANDROCUR 50 mg reste important dans [ces 2 indications]. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19 décembre 2012, la place d'ANDROCUR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. |
| ASMR | Non applicable |

| | |
|--|---|
| Date de l'avis | 19 décembre 2012 (renouvellement d'inscription) |
| Indication | <ul style="list-style-type: none"> « Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. » |
| SMR | Le service médical rendu reste important [dans ces 2 indications]. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Hirsutisme : « Cette spécialité est un médicament de première intention de l'hirsutisme majeur d'origine non tumorale. » Cancer de la prostate : « médicaments de recours » |
| ASMR | Non applicable |

| | |
|--|---|
| Date de l'avis | 01 février 2006 (renouvellement d'inscription) |
| Indication | <ul style="list-style-type: none"> « Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. » |
| SMR | Important [dans ces 2 indications]. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Non applicable |
| ASMR | Non applicable |

| | |
|--|---|
| Date de l'avis | 28 mars 2001 (réévaluation) |
| Indication | <ul style="list-style-type: none"> « Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. » |
| SMR | Important [dans ces 2 indications]. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Hirsutisme : « médicament de 1 ^{ère} intention » Cancer de la prostate : « médicament de 1 ^{ère} intention » |
| ASMR | Non applicable |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

La réévaluation à la demande de la Commission des données d'efficacité de l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR) dans ses 2 indications validées par l'AMM à savoir l'hirsutisme et le cancer de la prostate s'est appuyée sur :

- les données fournies par le laboratoire issues d'une recherche bibliographique portant sur l'ensemble des études cliniques ayant évalué l'efficacité de l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR) dans ses 2 indications incluant celles ayant fondé l'AMM. Aucune nouvelle étude clinique réalisée à l'initiative du laboratoire n'a été fournie.
- une recherche effectuée par le service évaluation des médicaments en collaboration avec le service documentation de la HAS. Elle a été réalisée sur la période 2012-2020 sur la base Medline Embase concernant les essais cliniques randomisés, les méta-analyses et les revues systématiques de la littérature pour compléter cette réévaluation. Sur les 15 études identifiées, aucune n'a été retenue (10 dans l'hirsutisme, 4 dans le cancer de la prostate, 1 pour une autre indication).

Les motifs d'exclusion des résultats de cette recherche sont présentés en Annexe (cf. chapitre 14.2.1 pour les Données fournies par le laboratoire et cf. chapitre 14.2.2 pour l'analyse effectuée par la HAS).

En synthèse, après analyse des données disponibles, la commission de la Transparence n'a retenu que les études cliniques de qualité méthodologique répondant aux standards actuels, réalisées dans les indications et au schéma posologique validés par l'AMM, permettant d'apprécier la quantité d'effet d'ANDROCUR. Au total, aucune nouvelle étude n'a été retenue

8.1.1 Hirsutisme

▸ Données disponibles à l'AMM

La principale étude ayant conduit à l'obtention de l'AMM dans l'indication de l'hirsutisme était une série de 18 cas, réalisée en France en 1979 chez des patientes atteintes d'hypertrichose et/ou de séborrhée.

Les patientes recevaient de l'acétate de cyprotérone ANDROCUR 50 mg avec ou sans éthinyloestradiol 0,50 mg en suivant différents schémas d'administration. Etant donné le faible niveau de qualité méthodologique de cette étude, celle-ci ne sera pas détaillée.

Les autres données présentées dans le dossier d'AMM initiale en 1980, n'ont pas été retenues étant donné qu'aucun article scientifique n'a été fourni par le laboratoire.

▸ Données issues de la recherche bibliographique du laboratoire

Le laboratoire a déposé 51 articles (dont 34 publiés il y a plus de 20 ans) issues d'une recherche bibliographique avec notamment des études, revues de littérature ou recommandations de société savantes (cf. chapitre 14.2.1.1).

Au final, aucune étude n'a été retenue.

▸ Rappel des données présentées dans les précédents avis de renouvellements d'inscription d'ANDROCUR

Dans l'avis de renouvellement d'inscription du 1er février 2006, il est indiqué :

« Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire (les études publiées depuis 2001 étaient menées avec des doses d'acétate de cyprotérone inférieures à celles recommandées par l'AMM ou bien les études comparatives étaient réalisées avec des traitements médicamenteux n'ayant pas d'indication thérapeutique dans l'hirsutisme).

Dans les avis de renouvellement d'inscription du 19 décembre 2012 et du 22 juin 2016, aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité n'était apportée par le laboratoire.

8.1.2 Cancer de la prostate

► Données disponibles à l'AMM

Dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate, l'étude ayant conduit à l'AMM initiale était une étude monocentrique, non comparative chez 33 patients atteints d'un adénocarcinome prostatique. Etant donné le faible niveau de qualité méthodologique de cette étude, celle-ci ne sera pas détaillée.

Les autres données présentées dans le dossier d'AMM initiale en 1980, n'ont pas été retenues étant donné qu'aucun article scientifique n'a été fourni par le laboratoire.

► Données issues de la recherche bibliographique du laboratoire

Le laboratoire a déposé 45 articles (dont 21 publiés il y a plus de 20 ans) issues d'une recherche bibliographique avec notamment des études, revues de littérature ou recommandations de société savantes (cf. chapitre 14.2.1.2).

Au final, aucune étude n'a été retenue.

► Rappel des données d'efficacité présentées dans les précédents avis de renouvellement d'inscription d'ANDROCUR

Avis de renouvellement du 1^{er} février 2006 :

« Etude Schröder et al: essai 308921³⁵

Une étude randomisée, en ouvert a comparé l'efficacité en monothérapie du flutamide versus l'acétate de cyprotérone chez des patients âgés atteints d'un cancer de la prostate métastatique.

Traitements : randomisation des patients en deux groupes :

- flutamide 250 mg trois fois par jour (n=154)
- acétate de cyprotérone 100 mg trois fois par jour (n=156)

Critères de jugement

Le critère principal était la survie globale. La survie spécifique liée à la maladie et la survie sans progression étaient des critères secondaires.

Résultats

| | Flutamide n=154 | Acétate de cyprotérone n=156 | significativité |
|---|-----------------|------------------------------|-----------------|
| Nombre de décès (survie globale) | 119 | 126 | NS |
| Nombre de décès dû au cancer prostate (survie spécifique liée à la maladie) | 73 | 85 | NS |
| Nombre de personnes ayant progressé (survie sans progression) | 134 | 134 | NS |

Aucune différence significative entre les deux traitements n'a été démontrée en ce qui concerne la survie globale, la survie spécifique liée à la maladie et la survie sans progression.

Dans les avis de renouvellement d'inscription du 19 décembre 2012 et du 22 juin 2016, aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité n'est apportée.

³⁵ Schroeder FH, Whelan P et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC). Protocol 30892. Eur Urol 2004; 45:457-64.

08.2 Qualité de vie

Dans les 2 indications d'ANDROCUR (acétate de cyprotérone), aucune évaluation robuste de la qualité de vie n'est disponible.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données spécifiques sur le risque de méningiome

Les méningiomes sont des tumeurs extracérébrales intracrâniennes non cancéreuses développées à partir de l'arachnoïde, qui représentent 37 % des tumeurs du système nerveux central. L'incidence annuelle globale varie de 1,28 /100 000 à 7,8 /100 000 selon les registres ; elle est 2 à 3 fois plus importante chez la femme que chez l'homme et augmente avec l'âge avec un maximum de 22,2/100 000 entre 75 et 89 ans²¹. Cette incidence est sous-estimée étant donné le caractère subclinique de méningiomes retrouvés fortuitement dans des études d'imagerie cérébrale systématique³⁶.

L'étiologie des méningiomes n'est pas clairement établie aujourd'hui et semble être multifactoriel avec notamment des facteurs hormonaux (incidence et prévalence plus élevée chez la femme que chez l'homme, effet s'accroissant avec l'âge ; rôle de la grossesse sur la croissance tumorale) et des facteurs génétiques⁸.

Les méningiomes expriment des récepteurs aux hormones, en particulier des récepteurs aux progestatifs, aux estrogènes et aux androgènes⁸. Le méningiome, en comprimant certaines structures ou tissus du cerveau peut entraîner des complications s'il n'est pas traité par chirurgie ou radiothérapie.

Les premières discussions européennes sur le risque de méningiomes sous acétate de cyprotérone ont débuté en 2009, date à laquelle l'ANSM a lancé un signal à l'Europe sur la base d'une publication⁷ mettant en évidence une association entre l'acétate de cyprotérone et la survenue de méningiomes. Ce signal a été évalué puis discuté avec l'Allemagne comme pays rapporteur au comité de pharmacovigilance de l'agence européenne du médicament (PhWP) de 2009 et des modifications du RCP (et rubriques correspondantes de la notice) ont été actées pour les spécialités contenant plus de 2 mg d'acétate de cyprotérone, afin d'implémenter ce risque en 2011.

Les nouvelles données sur le risque d'apparition de méningiome sous acétate de cyprotérone sont :

- une étude pharmaco-épidémiologique de cohorte de type « exposé/non exposé » réalisée à partir du SNDS entre 2007 et 2015 et ayant évalué, en vie réelle, l'impact de l'exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone à forte dose chez la femme sur le risque de survenue de méningiome⁴ ;
- et une enquête de pharmacovigilance réalisée par un CRPV, qui avait pour objectif d'analyser les données de pharmacovigilance⁸.

Elles ont conduit à une réévaluation du B/R de ce médicament avec une AMM désormais restreinte dans l'hirsutisme « lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants ».

En juillet 2019, et sur la base des résultats préliminaires de l'étude, l'ANSM avait transmis une lettre adressée aux professionnels de santé pour souligner les modifications apportées dans le RCP d'ANDROCUR et pour transmettre un document d'information à destination des patients ainsi qu'une attestation annuelle d'information.

Les principaux éléments de ces 3 documents d'information sont les suivants :

- La plus faible dose efficace possible doit être prescrite. Les utilisations prolongées et à fortes doses étant à proscrire ;
- La nécessité de prescrire une IRM cérébrale en début de traitement afin de vérifier l'absence de méningiome. Pour les patients déjà en cours de traitement prescrire une IRM tous les 2 ans ;
- En cas de découverte d'un méningiome, le traitement doit être arrêté définitivement.

³⁶ Krampla W, Newrkla S et al. Frequency and risk factors for meningioma in clinically healthy 75-year-old patients: results of the Transdanube Ageing Study (VITA). Cancer. 2004 ; 100:1208-12.

- L'obligation de co-signer (médecin et patient) l'attestation annuelle d'information. Ce document informe du risque de survenue de méningiome lors d'une utilisation prolongée à forte dose. Les éléments diagnostic du méningiome ainsi que la conduite à tenir devant une suspicion ou un diagnostic sont présentés. Dans ce document, doit être mentionné si la prescription est réalisée dans le cadre de l'AMM ou hors AMM ;

8.3.2 Etude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS⁴

Objectif et méthodologie

Il s'agit d'une étude de cohorte de type « exposé/non exposé » réalisée à partir du système national des données de santé (SNDS).

Cette étude avait pour objectif principal de comparer en vie réelle, la fréquence de survenue de méningiome intracrânien traité par chirurgie ou radiothérapie au cours d'une hospitalisation (événement d'intérêt) chez les femmes âgées de 7 à 70 ans :

- « exposées » à l'acétate de cyprotérone à forte dose, définie comme au moins 3 boîtes de 20 comprimés à 50 mg, soit une dose cumulée d'au moins 3 grammes, lors des 6 premiers mois de traitement
- « très faiblement exposées » et définie comme ayant reçu une dose faible et ayant interrompu rapidement le traitement, c'est-à-dire ayant reçu une dose cumulée strictement inférieure à 3 grammes lors des six premiers mois de traitement).

Principaux critères d'inclusion :

- Femmes affiliées au régime de l'assurance maladie y compris les sections locales mutualistes (soit 87 % de la population résidente en France)
- Femmes âgées de 7 à 70 ans à l'instauration du traitement par acétate de cyprotérone
- Femmes ayant eu leur 1^{ère} délivrance d'acétate de cyprotérone :
 - entre 2007 et 2014 dans la cohorte « incidente » pour l'analyse principale
 - avant 2007 : dans la cohorte « prévalente » pour l'analyse complémentaire

Principaux critères d'exclusion :

- affection de longue durée (ALD) tous motifs confondus;
- antécédent de méningiome ou de tumeur bénigne du cerveau ;
- décès avant le début du suivi (dans les 6 mois après la première délivrance d'acétate de cyprotérone),

L'étude principale sur une cohorte dite « incidente » en termes d'exposition a concerné les femmes ayant débuté l'acétate de cyprotérone (comprimés à 50 mg ou 100 mg) entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2014 avec un suivi jusqu'à la fin de l'année 2015. Cette cohorte « incidente » permet de tester dans des conditions épidémiologiques optimales l'hypothèse d'une association entre exposition à l'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome et d'évaluer une éventuelle relation dose-effet. Le critère de jugement principal était la comparaison de la fréquence de survenue de méningiome intracrânien traité par chirurgie ou radiothérapie au cours d'une hospitalisation (événement d'intérêt) chez les femmes « exposées » versus les femmes « très faiblement exposées ».

Une analyse complémentaire sur la cohorte dite « prévalente » a concerné les femmes déjà exposées à l'acétate de cyprotérone en 2006 (année la plus ancienne accessible dans le SNDS) avec un suivi jusqu'à la fin 2015. Cette cohorte devait permettre - sous réserve d'une association causale - de préciser, en complément de la cohorte « incidente », les caractéristiques des méningiomes en cas d'exposition à l'acétate de cyprotérone et de dénombrer les cas de méningiome attribuables à l'exposition à l'acétate de cyprotérone.

Cette étude comportait également plusieurs objectifs secondaires :

- Evaluer la relation dose-effet du risque de méningiome chez les patientes exposées à l'acétate de cyprotérone ;
- Préciser l'évolution du risque de méningiome après arrêt de l'acétate de cyprotérone ;
- Décrire les caractéristiques des méningiomes sous acétate de cyprotérone (patientes concernées, localisation, prise en charge...);
- Mesurer le taux d'arrêt effectif de l'acétate de cyprotérone après le diagnostic et traitement d'un méningiome ;
- Estimer le nombre de cas de méningiomes attribuables à une exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone en France entre 2007 et 2015.

Les comparaisons ont été réalisées à partir de modèles de Cox à risques proportionnels comparant l'incidence d'événements entre les différents groupes (« exposé », « très faiblement exposé » pour l'analyse principale, et, « exposé », « très faiblement exposé » et « arrêt » pour l'analyse de sensibilité). Un ajustement sur les caractéristiques des femmes à l'inclusion (âge, CMUc, spécialité du prescripteur initial, contexte de prescription, œstrogènes associés), a été réalisé en ne conservant que celles ayant un effet indépendant. La dose cumulée d'acétate de cyprotérone et l'âge ont été traités comme des variables dépendantes du temps.

Résultats

► Caractéristiques des patientes identifiées

Cohorte incidente

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2014, 253 777 femmes ont été inclus dans la cohorte « incidente » dont :

- 139 222 dans le groupe « exposé »
- 114 555 dans le groupe « très faiblement exposé »

Les patientes de la cohorte « incidentes » avaient un âge moyen de 29,4 ± 10,9 ans.

Le prescripteur initial était un gynécologue dans 56,7 % (144 018 / 253 777) des cas, un dermatologue dans 11,5 % (29 289/ 253 777) des cas, un endocrinologue dans 10,1% (25 557 / 253 777) des cas ou un généraliste pour 18,3% (46 412/ 253 777) des cas.

La part des prescriptions d'acétate de cyprotérone compatibles avec un hirsutisme était au total de 13,1 % (33 160 / 253 777) avec 15,8 % (21 976 / 139 222) dans le groupe « exposées » et 9,8 % (11 184/ 114 555) dans le groupe « très faiblement exposées ». Pour 31,6 % (80 283 / 253 777) le contexte de l'indication était un suivi et traitement d'acné, et pour 55,2 % (140 334/ 253 777) le contexte de l'indication n'était pas connu. Les caractéristiques des patientes dans chacun des groupes sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des femmes incluses dans le groupe « exposées » et « très faiblement exposées » dans la cohorte "incidente"

| | Groupe « exposées » (N = 139 222) | Groupe « très faiblement exposées » (N =114 555) | Total (N = 253 777) |
|--|--|---|------------------------|
| Age, ans | | | |
| Moyenne (Ecart-type) | 29,1 (10,9%) | 29,9 (10,9%) | 29,4 (10,9) |
| Médiane | 27 | 27 | 28 |
| Spécialité du prescripteur initial | | | |
| Gynécologue | 77 816 (55,9%) | 66 202 (57,8%) | 144 018 (56,7%) |
| Dermatologue | 12 944 (9,3%) | 16 345 (14,3%) | 29 289 (11,5%) |
| Endocrinologue | 18 171 (13,1%) | 7 386 (6,4%) | 25 557 (10,1%) |
| Généraliste | 25 440 (18,3%) | 20 972 (18,3%) | 46 412 (18,3%) |
| Autres | 4 850 (3,5%) | 3 649 (3,2%) | 8 499 (3,3%) |
| Valeurs manquantes | 2 (<0,001 %) | 1 (<0,001 %) | 2 (<0,001 %) |
| Actes/ soins associés^a | | | |
| Hospitalisation avec diagnostic d'hirsutisme | 3017 (2,2%) | 894 (0,8%) | 3 911 (1,5%) |
| Laser épilatoire remboursé | 1641 (1,2%) | 553 (0,5%) | 2194 (0,9%) |
| Bio (FSH/LH, testostérone, DHA) | 50 104 (36,0%) | 26 625 (23,2%) | 76 729 (30,3%) |
| Echographie pelvienne | 56 278 (40,4%) | 41 928 (36,6%) | 98206 (38,8%) |
| Contexte d'indication | | | |
| Suivi et traitement d'acné | 42686 (30,7%) | 37 597 (32,8%) | 80 283 (31,6%) |
| Suivi compatible avec un hirsutisme | 21 976 (15,8%) | 11 184 (9,8%) | 33 160 (13,1%) |
| Non classé | 74 560 (53,6%) | 65 774 (57,4%) | 140 334 (55,2%) |

a : consommation de soins entre 1 an avant et 1 an après la date index.

La durée moyenne du suivi était de 2,1 ± 1,6 années pour les femmes « exposées » et 3,8 ± 2,6 pour les femmes « très faiblement exposées ».

En cours d'étude, 0,1 % des femmes du groupe « exposée » sont décédées (77/ 139 222) ainsi que 0,1 % (165/ 114 555) du groupe très faiblement exposé.

Cohorte prévalente

Le nombre de patientes inclus dans la cohorte « prévalente », ayant reçu de l'acétate de cyprotérone avant 2007 était de 123 997 dont 84 113 (67,8 %) « exposés » et 39 884 (32,2 %) « très faiblement exposés ».

► Fréquence de survenue de méningiome en fonction de l'exposition à l'acétate de cyprotérone dans la cohorte incidente

Le nombre de femmes hospitalisées pour un méningiome traité (chirurgie dans 97% des cas) a été de :

- 69 dans le groupe « exposé » soit un taux d'incidence (risque absolu) de 23,8 pour 100 000 personnes-années,
- 20 dans le groupe « très faiblement exposé » soit un taux d'incidence (risque absolu) de 4,5 pour 100 000 personnes-années,

Le risque relatif brut a été de 5,2 (IC 95 % = [3,2-8,6]) et le HR ajusté sur l'âge et les œstrogènes a été de 6,6 (IC 95 % = [4,0-11,1]) pour l'exposition à l'acétate de cyprotérone (cf. Tableau 2) illustrant une forte association entre l'exposition à l'acétate de cyprotérone et la survenue d'un méningiome entraînant un traitement invasif (chirurgie ou radiothérapie).

Dans le groupe « exposé », l'analyse selon la dose cumulée d'acétate de cyprotérone montrait une relation dose-effet ; plus la dose cumulée était importante, plus le risque était élevé avec un HR = 1,1 [0,3 - 4,9] pour une dose cumulée comprise entre 3 et 6 g et un HR = 21,7 [10,8 - 43,5] pour une dose cumulée de plus de 60 g.

Tableau 2 : Taux d'incidence, risque relatif et hazard ratio ajustés de méningiomes selon l'exposition à l'acétate de cyprotérone

| | Nombre de patientes | Cas de méningiome | Incidence pour 100 000 patientes | RR [IC 95%] | HR ^a [IC 95%] |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------------|
| Groupe dans la cohorte | | | | | |
| Très faiblement exposé. (< 3 g) | 439 949 | 20 | 4,5 | Référence | Référence |
| Exposée (\geq 3 g) | 289 544 | 69 | 23,8 | 5,2 [3,2 - 8,6] | 6,6 [4,0 - 11,1] |
| Détail selon la dose cumulée | | | | | |
| [3 g ; 6 g [| 53 744 | 2 | 3,7 | 0,8 [0,2 - 3,5] | 1,1 [0,3 - 4,9] |
| [6 g ; 12 g [| 79 202 | 6 | 7,6 | 1,7 [0,7 - 4,1] | 2,2 [0,9 - 5,6] |
| [12 g ; 36 g [| 115 594 | 30 | 26,0 | 5,7 [3,2 - 10,1] | 6,4 [3,6 - 11,5] |
| [36 g ; 60 g [| 29 390 | 16 | 54,4 | 12,0 [6,2 - 23,1] | 11,3 [5,8 - 22,2] |
| 60 g et plus | 11 615 | 15 | 129,1 | 28,4 [14,5 - 55,5] | 21,7 [10,8 - 43,5] |

a : ajustement sur l'âge en variable dépendante du temps et des œstrogènes à l'inclusion

► Risque de méningiome associé aux différentes caractéristiques des patientes à l'instauration du traitement dans la cohorte incidente

Avec la tranche d'âge 25-34 ans comme référence, le *hazard ratio* (HR) était de 0,2 (IC 95% = [0,0-1,2]) pour les moins de 25 ans ; 10,4 (IC 95% = [4,8-22,5]) pour les 45 à 54 ans et 42,3 (IC 95% = [15,9-112,7]) pour les 65 ans et plus. Compte tenu de l'effet majeur de l'âge sur le risque de méningiome, les autres variables ont été testées après un ajustement sur l'âge. La CMUc, le contexte de prescription médicale et la spécialité du prescripteur, n'étaient pas associés au risque de méningiome. En revanche une prescription simultanée d'œstrogène était associée de façon significative au risque de méningiome avec un HR ajusté sur l'âge = 1,6 (1,1-2,4).

► Evolution du risque de méningiome après arrêt du traitement par acétate de cyprotérone dans la cohorte incidente :

En cas d'exposition arrêté depuis au moins une année pour le groupe « exposé », le HR était de 1,8 (IC 95% = [1,0-3,2]) par rapport au groupe « très faiblement exposé ».

Pour les patientes ayant arrêté au moins une année après avoir été exposées à des doses comprises entre 3 g et 12 g, le HR était de 1,3 (IC 95% = [0,6-2,4]) et pour celles exposés à des doses supérieures à 12 g, le HR était de 4,2 (IC 95% = [2,2-8,0]).

► Caractéristiques des méningiomes sous acétate de cyprotérone dans la cohorte incidente et la cohorte prévalente.

Au total, dans la cohorte « incidente » et dans la cohorte « prévalente » le nombre de femmes avec un méningiome était de 516 femmes « exposés » et 36 femmes « très faiblement exposés ».

Les cinq localisations anatomiques les plus fréquentes des méningiomes opérés chez les femmes « exposées » à l'acétate de cyprotérone étaient :

- l'étage antérieur de la base du crâne (n=120)
- la convexité du cerveau sans atteinte de sinus veineux dural (n=107)
- le tiers interne de l'étage moyen de la base du crâne intéressant l'angle sphéno-orbitaire (n=81),
- la région optochiasmatique et/ou hypothalamique (n=70)
- l'étage moyen de la base du crâne (n=47).

► Estimation du nombre de cas de méningiomes attribuables à l'acétate de cyprotérone

Le nombre de cas de méningiomes opérés ou traités par radiothérapie attribuables à une exposition prolongée à l'acétate de cyprotérone à forte dose a été estimé dans cette étude à 500 au minimum sur la période 2007-2015 (se référer au rapport d'étude pour le détail du calcul de l'estimation). Cette estimation excluait les méningiomes suivis et surveillés médicalement sans geste invasif.

► Taux d'arrêt effectif de l'acétate de cyprotérone après le diagnostic et traitement d'un méningiome

En moyenne sur la durée de la cohorte 29,5% (152/516) des femmes continuaient à recevoir de l'acétate de cyprotérone après la chirurgie ou la radiothérapie d'un méningiome bien qu'il s'agisse

d'une contre-indication absolue inscrite depuis 2011 dans le RCP. A noter qu'avant 2011, environ 37 % des femmes poursuivaient le traitement, puis environ 22 % des femmes à partir de 2012.

8.3.3 Enquête du CRPV Fernand Widal⁸

Cette enquête a analysé l'ensemble des cas de méningiomes sous acétate de cyprotérone (y compris DIANE35 contenant 2 mg d'acétate de cyprotérone) enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) entre le 01/01/2014 et le 31/10/2018, ainsi que le suivi de ces cas jusqu'au 10/01/2019.

Au total, 298 cas de méningiomes sous acétate de cyprotérone (287 femmes et 11 hommes) saisis dans la BNPV entre 2014 et 2018 ont été retrouvés et analysés : 293 (98 %) avec ANDROCUR et ses génériques et 5 avec DIANE 35 seule.

L'indication est renseignée dans la majorité des cas (273/298 ; 92%) et dans 56 % des cas (165/298), elle correspond à un usage hors AMM : principalement acné et/ou contraception.

Une association à un estrogène n'est mentionnée que dans 92 cas (31 %). L'absence de mention sur l'association de l'acétate de cyprotérone à un estrogène n'est pas conforme à l'AMM pour les indications chez la femme.

Des facteurs de risque sont retrouvés chez 13 patients : grossesse (n = 4), antécédents de tumeurs cérébrales et/ou d'irradiation cérébrale (n = 9).

L'âge moyen est de 44,9 ± 8,8 ans pour les 287 femmes et de 77,4 ± 10,7 ans pour les 11 hommes. Le nombre d'années d'exposition est en moyenne de 14,7 ans.

Concernant le nombre de tumeurs :

- pour 165/298 cas (55%) la tumeur est unique,
- pour 122/298 cas (41%) des tumeurs multiples sont rapportées (2 à 20 tumeurs par patient avec en moyenne 3,5 ± 2,7 tumeurs),
- pour 11/298 (4%) cas, l'information est manquante.

Pour un total de 123 patients, des informations étaient disponibles sur la localisation de 184 tumeurs :

- 124 de siège basal,
- 45 en convexité,
- 15 de siège médian.

La dose cumulée d'exposition a pu être calculée pour 199 patients, avec une dose cumulée moyenne de 218 974 ± 148 474 mg et un nombre d'années d'exposition de 14,7 ± 7,6 ans.

Au total, 151/298 (51 %) patients ont été opérés pour leur(s) méningiome(s).

L'évolution de la tumeur est inconnue pour 155 cas (52%). Lorsque l'évolution est renseignée (n = 143 cas, 48 %), il s'agit d'une régression tumorale (n = 51), d'une stabilisation de la tumeur (n= 35) ou d'une absence de récurrence (n = 42).

Au total, 215 patients sur 298 (72 %) ont arrêté l'acétate de cyprotérone. Parmi eux, 113 ont été opérés et 75 n'ont pas été opérés. Parmi ces 75 cas, la tumeur a régressé dans 23 cas sur 41 (56 %) pour lesquels l'information était disponible.

8.3.4 Modifications réglementaires et communication de l'ANSM

8.3.4.1 Conclusions de l'EMA de mars 2020¹

Le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a réévalué le rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'acétate de cyprotérone dans le cadre d'un arbitrage européen (article 31 de la directive 2001/83/CE) à la demande de l'ANSM.

« La position du PRAC est la suivante :

- **Les médicaments contenant des doses quotidiennes de 10 mg ou plus de cyprotérone ne doivent être utilisés que pour des affections androgène-dépendantes telles que**

l'hirsutisme, l'alopecie, l'acné et la séborrhée, uniquement en cas d'échec de toutes les autres options de traitement à doses plus faibles. Une fois qu'une dose plus élevée a commencé à fonctionner, celle-ci doit être progressivement réduite à la dose efficace la plus faible.

- Les médicaments doivent être utilisés uniquement pour réduire la libido dans les écarts sexuels chez l'homme lorsque les autres options de traitement ne conviennent pas³⁷.

- **Il n'y a aucun changement dans l'utilisation des médicaments chez les hommes pour le cancer de la prostate.**

Les recommandations font suite à un examen du risque rare de méningiome tumoral associé à la cyprotérone. Globalement, cet effet indésirable est rare : il peut affecter entre 1 et 10 personnes sur 10 000, selon la dose et la durée du traitement. Le risque de méningiome augmente avec l'augmentation des doses cumulées.

Les données disponibles n'indiquent pas de risque pour les médicaments contenant des faibles doses d'acétate de cyprotérone (1 ou 2 milligrammes) en association avec l'éthinylestradiol ou le valérate d'estradiol et utilisés pour l'acné, l'hirsutisme, la contraception ou l'hormonothérapie substitutive. Cependant, par précaution, ils ne doivent pas être utilisés chez les personnes qui ont ou ont eu un méningiome. Cette restriction est déjà en place pour les médicaments à dose plus élevée.

Les médecins doivent surveiller les symptômes de méningiome chez les patients exposés, qui peuvent inclure des troubles de la vue, une perte auditive ou des bourdonnements d'oreilles, une perte d'odeur, des maux de tête, une perte de mémoire, des convulsions ou une faiblesse dans les bras et les jambes. Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient, le traitement avec des médicaments à base d'acétate de cyprotérone doit être arrêté définitivement.

Dans le cadre de la surveillance continue de la sécurité des médicaments, les laboratoires commercialisant des médicaments contenant 10 mg ou plus de cyprotérone seront tenus de mener une étude pour évaluer la sensibilisation des médecins concernant le risque de méningiome et les moyens pour l'éviter.

Le méningiome est une tumeur rare des membranes recouvrant le cerveau et la moelle épinière. Il est généralement non malin et n'est pas considéré comme un cancer, mais en raison de la localisation à l'intérieur et autour du cerveau et de la moelle épinière, les méningiomes peuvent causer de graves problèmes. »

8.3.4.2 Communication de l'ANSM

En juin 2019, l'ANSM a diffusé 3 documents pour souligner les modifications apportées dans le RCP d'ANDROCUR (sur la base des résultats préliminaires de l'étude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS) :

- une lettre aux professionnels de santé (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC)¹¹ ;
- un document d'information à destination des patients¹² ;
- une attestation annuelle d'information qui doit être co-signée par le patient et le médecin¹³.

Les principaux éléments contenus dans ces documents sont les suivants :

- La plus faible dose efficace possible doit être prescrite. Les utilisations prolongées et à fortes doses étant à proscrire ;
- La nécessité de prescrire une IRM cérébrale en début de traitement afin de vérifier l'absence de méningiome. Pour les patients déjà en cours de traitement prescrire une IRM tous les 2 ans ;
- En cas de découverte d'un méningiome, le traitement doit être arrêté définitivement.
- L'obligation de co-signer (médecin et patient) l'attestation annuelle d'information. Ce document informe du risque de survenue de méningiome lors d'une utilisation prolongée à forte dose. Les éléments diagnostic du méningiome ainsi que la conduite à tenir devant une suspicion ou un diagnostic sont présentés. Dans ce document, doit être mentionné si la prescription est réalisée dans le cadre de l'AMM ou hors AMM ;

³⁷ ANDROCUR 50 mg n'a pas l'AMM dans cette indication. Il s'agit d'une indication d'ANDROCUR 100 mg qui n'est plus commercialisé.

En avril 2020, sur la base des conclusions du PRAC, une nouvelle lettre aux professionnels de santé a été diffusée par l'ANSM¹⁵. Cette lettre a souligné à nouveau les conditions de prescription et les recommandations de suivi des utilisateurs d'acétate de cyprotérone et a précisé également que :

- le risque de méningiome s'accroît avec l'augmentation des doses cumulées,
- pour les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale, l'acétate de cyprotérone à 50 mg est indiqué **lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants.**
- l'utilisation dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate reste inchangé.

8.3.5 Données de tolérance générales

8.3.5.1 Données issues du RCP

D'après le RCP rubrique 4.8 « Effets indésirables » il est mentionné :

« Les effets indésirables les plus sévères associés à la prise d'ANDROCUR 50 mg sont une toxicité hépatique, des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales et des événements thromboemboliques (voir rubrique 4.4).

En cas d'association d'ANDROCUR 50 mg avec un estrogène, se référer aussi à la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'estrogène utilisé.

[...]

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) « méningiome (fréquence rare) : des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone (voir rubrique 4.4). »

8.3.5.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR (n°27) d'ANDROCUR (acétate de cyprotérone) couvrant la période du 1 juin 2019 au 31 mai 2020.

Il est précisé que la co-signature du patient et du prescripteur de l'attestation annuelle d'information permet d'encadrer les utilisations non conformes en hors AMM. Les principales utilisations hors AMM identifiées par le laboratoire sont : l'acné, l'alopécie, l'hyperandrogénisme, l'endométriозe, la contraception, le SOPK (sans association avec l'hirsutisme) et l'hypertrichose.

Au cours de la période du PSUR n°27, 374 cas de méningiome ont été rapportés chez des patientes traitées avec ANDROCUR. Parmi ceux-ci, 269 cas étaient graves, médicalement confirmés, valides et liés à l'utilisation d'ANDROCUR.

Chez l'homme, 32 cas de méningiome ont été signalés. Pour dix cas, le dosage n'était pas disponible. Pour trois patients il s'agissait d'une utilisation non conforme chez des patients transgenre (homme vers femme). Quand la durée de traitement était disponible (24 cas sur 32), ANDROCUR était utilisé à long terme.

Le résumé des signaux de sécurité pour ANDROCUR 50 mg chez la femme sont :

| | |
|-------------------------------|---|
| Risques identifiés importants | <ul style="list-style-type: none">• Toxicité hépatique directe, incluant les troubles de la fonction hépatique, ictère et hépatite• Tumeurs hépatiques bénignes et malignes• Méningiome |
| Risques potentiels importants | <ul style="list-style-type: none">• Evènements thromboemboliques |
| Informations manquantes | Aucun |

Le résumé des signaux de sécurité pour ANDROCUR 50 mg chez l'homme sont :

| | |
|-------------------------------|--|
| Risques identifiés importants | <ul style="list-style-type: none"> • Toxicité hépatique directe, incluant les troubles de la fonction hépatique, ictère et hépatite • Tumeurs hépatiques bénignes et malignes • Méningiome • Evènements thrombo-emboliques (artériel et veineux) |
| Risques potentiels importants | <ul style="list-style-type: none"> • Anémie • Diminution de la tolérance au glucose/ diabète sucré • Suppression de la fonction corticosurrénalienne • Essoufflement • Ostéoporose |
| Informations manquantes | Aucun |

08.4 Données de prescription

Selon les données EPPM réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile printemps 2020), le nombre de prescriptions de la spécialité ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) est estimé à 20 661 prescriptions. Ce faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Lors du dernier renouvellement d'inscription d'ANDROCUR 50 mg, et selon les données EPPM avec un cumul mobile en hiver 2015, « ANDROCUR 50 mg faisait l'objet de 100 756 prescriptions. Cette spécialité avait été principalement prescrite dans l'hirsutisme (24%), la prise en charge d'une contraception (15%), autres formes d'acné (8%), examen gynécologique de routine (7%). Il est rappelé que la contraception et l'acné sont des utilisations hors AMM d'ANDROCUR. »

La diminution de ces prescriptions entre 2015 et 2020 est à mettre en regard de la mise en place de la communication sur le risque de méningiomes et de l'encadrement de l'utilisation d'ANDROCUR notamment avec l'attestation annuelle d'information devant être cosigné par le patient et le médecin mise en place en 2019¹³.

09 RESUME & DISCUSSION

Il s'agit d'une réévaluation d'ANDROCUR, 50 mg, comprimé sécable (acétate de cyprotérone) à la demande de la commission de la Transparence qui fait suite à la réévaluation de la balance bénéfices/risque (B/R) de ce médicament en mars 2020 avec une restriction de son AMM dans l'hirsutisme « lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants », sans modification de l'AMM dans le cancer de la prostate.

Pour rappel, l'acétate de cyprotérone est un dérivé de la progestérone ayant des propriétés antiandrogéniques.

Cette réévaluation du B/R fait suite à la publication d'une étude pharmaco-épidémiologique de cohorte française réalisée à partir du SNDS sur le risque d'apparition de méningiome sous acétate de cyprotérone, ce risque étant déjà mentionné dans le RCP du médicament depuis 2011.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'AMM d'ANDROCUR (acétate de cyprotérone) a été obtenue sur la base d'études de faible qualité méthodologique en 1980 dans ces indications dans l'hirsutisme féminin majeur d'origine non tumorale et dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

Son utilisation est désormais établie dans l'indication de l'hirsutisme chez la femme non ménopausée²⁰ sans que de nouvelles données cliniques méthodologiquement recevables soient disponibles.

Dans le traitement palliatif du cancer de la prostate, les anti-androgènes sont recommandés, mais seuls les anti-androgènes non-stéroïdiens sont cités dans les recommandations du NCCN de 2020³¹. D'après les recommandations de 2018 de l'AFU (Association Française d'Urologie)³¹, l'acétate de cyprotérone a une place dans la gestion des bouffées de chaleur liée au traitement hormonal.

► Tolérance

L'étude de cohorte de type « exposé/non exposé » réalisée à partir des données du SNDS⁴ qui a comparé, en vie réelle, la fréquence de survenue de méningiome intracrânien opéré ou traité au cours d'une hospitalisation (événement d'intérêt) chez les femmes âgées de 7 à 70 ans issus d'un groupe « exposées » à l'acétate de cyprotérone à forte dose, soit une dose cumulée d'au moins 3000 mg, lors des 6 premiers mois de traitement ; ou d'un groupe « très faiblement exposées » ayant reçu une dose faible et ayant interrompu rapidement le traitement, c'est-à-dire ayant reçu une dose cumulée strictement inférieure à 3000 mg lors des six premiers mois de traitement.

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2014, 253 777 femmes âgées en moyenne de $29,4 \pm 10,9$ ans ont été inclus dans la cohorte « incidente » (139 222 dans le groupe « exposé » et 114 555 dans le groupe « très faiblement exposé »).

Le nombre de femmes hospitalisées pour un méningiome traité (chirurgie dans 97% des cas) a été de :

- 69 dans le groupe « exposé » soit un taux d'incidence (risque absolu) de 23,8 pour 100 000 personnes-années,
- 20 dans le groupe « très faiblement exposé » soit un taux d'incidence (risque absolu) de 4,5 pour 100 000 personnes-années,

Le risque relatif brut a été de 5,2 (IC 95 % = [3,2-8,6]) et le HR ajusté sur l'âge et les œstrogènes a été de 6,6 (IC 95 % = [4,0-11,1]) pour l'exposition à l'acétate de cyprotérone illustrant une forte association entre l'exposition à l'acétate de cyprotérone et la survenue d'un méningiome nécessitant un traitement invasif (chirurgie ou radiothérapie).

L'analyse selon la dose cumulée d'acétate de cyprotérone montrait une relation dose-effet : plus la dose cumulée était importante, plus le risque était élevé avec un HR = 1,1 [0,3 - 4,9] pour une dose cumulée comprise entre 3 000 et 6 000 mg et un HR = 21,7 [10,8 - 43,5] pour une dose cumulée de plus de 60 000 mg.

Sur la base de l'étude sur le SNDS le PRAC a émis les recommandations suivantes en mars 2020 :

- Dans l'hirsutisme, les médicaments contenant 10 mg ou plus d'acétate de cyprotérone ne sont indiqués que lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants. Après amélioration clinique, la dose doit être progressivement réduite à la dose efficace la plus faible.
- Les professionnels de santé doivent assurer un suivi des patients leur permettant de détecter des éventuels signes et symptômes de méningiome.
- Si un méningiome est identifié chez un patient, le traitement doit être arrêté définitivement (un antécédent de méningiome constituait déjà une contre-indication pour ANDROCUR 50 mg)
- Il n'y a aucun changement dans l'utilisation des médicaments chez les hommes pour le cancer de la prostate.

Une première lettre aux professionnels de santé a été adressée aux prescripteurs en 2018 par l'ANSM informant sur le risque de méningiome avec les données disponibles à cette date et une seconde lettre reprenant les conclusions du PRAC a été validée par l'EMA en mars 2020 et devrait être diffusée prochainement aux professionnels de santé dans les Etats membres commercialisant ANDROCUR, dont la France.

Le RCP d'ANDROCUR a été modifié pour intégrer les restrictions d'utilisation d'ANDROCUR. A noter que tout patient recevant ANDROCUR doit signer une attestation annuelle d'information concernant le risque de méningiome.

► Discussion

L'utilisation d'ANDROCUR est établie dans l'hirsutisme chez les femmes non ménopausées et dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate^{20,31} sans que de nouvelles données cliniques méthodologiquement recevables soient disponibles.

L'étude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS, bien qu'observationnelle a permis d'analyser plus de 200 000 patientes exposées à l'acétate de cyprotérone.

L'utilisation de l'acétate de cyprotérone chez des femmes ayant été « fortement exposé » (au moins trois boîtes prescrites, soit au moins 3000 mg au cours des 6 premiers mois) exposait à un risque de survenue de méningiome ayant fait l'objet d'un traitement multiplié par 7 comparé à des femmes moins exposées (HR= 6,6 (IC 95 % = [4,0-11,1]) après ajustement sur l'âge). Une forte relation dose effet a été observée : le risque de survenue de méningiome est multiplié par plus de 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 000 mg, soit un traitement à la dose de 50 mg/j 20 jours par mois pendant 5 ans.

Sur la base de cette étude et de l'ensemble des données disponibles sur le risque de méningiome avec l'acétate de cyprotérone, plusieurs mesures réglementaires restrictives modifiant le RCP et une communication auprès des professionnels de santé et des patients a été réalisée sur :

- le risque de méningiome et les mesures à prendre pour l'éviter en termes d'exposition à l'acétate de cyprotérone : utilisation de la dose la plus faible,
- la réalisation d'une IRM en début de traitement afin d'éliminer l'existence d'un méningiome et la surveillance des patients exposés à l'acétate de cyprotérone pour détecter précocement les méningiomes et pouvoir les prendre en charge,
- l'obligation pour le patient et le médecin de cosigner annuellement l'attestation d'information, mentionnant explicitement si le médicament est prescrit dans le cadre de l'AMM ou hors AMM.

Des incertitudes persistent sur le nombre de patientes ayant effectivement développé un méningiome étant donné que celui-ci peut être asymptomatique.

On ne dispose pas de données précises sur la persistance ou non de l'usage hors AMM. Cependant la diminution des prescriptions d'ANDROCUR passant de 100 756 en 2015 à 20 661 en 2020 suggère que l'information sur le risque de méningiomes et l'encadrement de l'utilisation d'ANDROCUR notamment avec l'attestation annuelle d'information cosignée par le patient et le médecin a globalement permis de diminuer l'utilisation d'ANDROCUR et que cela a pu restreindre les prescriptions dans le champ de l'AMM.

► Conclusion dans l'hirsutisme

La Commission considère que :

- malgré des données anciennes et limitées sur l'efficacité chez la femme non ménopausée, mais d'une place bien établie dans la stratégie thérapeutique et de l'absence d'alternative disponibles chez ces patientes,
- malgré le risque de méningiome et sous réserve du respect de la plus faible dose possible administrée et des mesures à mettre en place sur la bonne information des patients et des professionnels de santé, la détection et la prise en charge des méningiomes,
- ANDROCUR 50 mg a un impact sur la qualité de vie des femmes non ménopausées dans cette maladie avec un fort retentissement psycho-affectif et social.

ANDROCUR 50 mg continue à apporter une réponse partielle au besoin médical non couvert (en dehors de l'acétate de cyprotérone) uniquement chez les femmes non ménopausées.

Chez les femmes ménopausées, étant donné que :

- ANDROCUR n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'hirsutisme,
- Il existe des alternatives chirurgicales avec l'annexectomie,
- le risque de méningiome est d'autant plus important avec l'âge et qu'il existe également un sur-risque de cancer du sein en post-ménopause sous œstrogènes associés à des progestatifs de synthèse

ANDROCUR 50 mg, n'apporte pas de réponse au besoin médical couvert chez les femmes ménopausées.

► **Conclusion dans l'indication du cancer de la prostate**

Compte tenu des données anciennes et limitées dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate, avec un intérêt de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone dans la gestion des bouffées de chaleur d'après les recommandations de l'association française d'urologie (AFU), il est attendu un impact favorable d'ANDROCUR 50 mg sur le plan symptomatique (bouffées de chaleur) mais sans impact démontré sur la qualité de vie ou la morbi-mortalité.

En conséquence, ANDROCUR 50 mg, en tant que traitement de recours, apporte une réponse limitée au besoin médical partiellement couvert.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

010.1 Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale

La société française d'endocrinologie recommande l'acétate de cyprotérone, associé à un estrogène, en traitement de 1^{ère} intention en cas d'hirsutisme majeur invalidant de la femme non ménopausée²⁰.

La spironolactone (hors AMM), sous couvert d'une contraception efficace, est le traitement de deuxième intention en cas d'effets indésirables, de contre-indication, de refus de la patiente ou d'absence d'efficacité de l'acétate de cyprotérone chez la femme non ménopausée²⁰.

Chez la femme ménopausée, ANDROCUR (acétate de cyprotérone) n'est pas recommandé, tel que précisé dans la note d'information du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) mise en place par l'ANSM en octobre 2018⁹, et repris dans les recommandations de 2020 de la Société Française d'Endocrinologie (SFE). Bien que non précisé dans les recommandations, et d'après avis d'expert cette restriction d'utilisation chez la femme ménopausée est notamment liée à l'épidémiologie des méningiomes qui augmente avec l'âge^{4,21}, et au sur-risque de cancer du sein en post-ménopause sous œstrogènes associés à des progestatifs de synthèse^{22,23,24,25,26}. Enfin, chez les femmes ménopausées, des solutions alternatives chirurgicales peuvent être envisagées dans le cas rare où une hyperactivité ovarienne androgénique non tumorale perdurerait en post-ménopause²⁷.

Des mesures cosmétiques permettant une épilation prolongée peuvent être proposés en association aux traitements anti-androgènes : l'électrolyse ou la photoépilation.

Pour tous les traitements pharmacologiques de l'hirsutisme, la Société française d'endocrinologie recommande un essai d'au moins 6 mois avant de réaliser un changement de dose, un changement de médicament, ou un ajout de médicament sauf, bien sûr, en cas de survenue d'effets indésirables.

Place d'ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) dans la stratégie thérapeutique :

Sur la base :

- des recommandations du CSST de l'ANSM et de la SFE plaçant l'acétate de cyprotérone en traitement de 1^{ère} intention en cas d'hirsutisme majeur invalidant de la femme non ménopausée,
- de la non-recommandation par le CSST de l'ANSM et de la SFE de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone dans l'hirsutisme chez la femme ménopausée,
- du risque de survenue de méningiomes avec l'acétate de cyprotérone présenté dans les données de tolérance obtenues dans l'étude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du système national des données de santé (SNDS),

- de l'histoire naturelle des méningiomes avec un risque de survenue qui augmente avec l'âge et du sur-risque de cancer du sein en post-ménopause sous œstrogènes associés à des progestatifs de synthèse, et donc de l'absence de données en faveur d'une utilisation de l'acétate de cyprotérone chez les femmes ménopausées,
- de l'absence d'alternative chez la femme non ménopausée et de l'existence d'alternatives chirurgicales chez la femme ménopausée avec l'annexectomie,

La Commission considère que :

- **chez les femmes non ménopausées, ANDROCUR (acétate de cyprotérone), sous réserve du respect des recommandations émises (cf. recommandations particulières ci-après) conserve une place dans le traitement des hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale et lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants. La Commission a pris en compte le besoin médical important en l'absence d'alternative disponible pour ces patientes.**
- **chez les femmes ménopausées, au vu d'une part du risque accru de survenue de méningiome mis en évidence dans cette population par les données disponibles (risque qui augmente avec l'âge), d'autre part, le sur risque de cancer du sein (en post-ménopause sous œstrogènes associés à des progestatifs de synthèse), ANDROCUR (acétate de cyprotérone) n'a pas de place dans la prise en charge de l'hirsutisme. Pour ces patientes, dans les rares cas d'hyperactivité ovarienne androgénique, les solutions chirurgicales (annexectomie) peuvent être envisagées.**

010.2 Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate

D'après les recommandations NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) de 2020, les traitements palliatifs anti-androgéniques sont destinés aux patients avec une espérance de vie ≤ 5 ans avec un risque élevé ou très élevé de métastases ainsi que chez les patients lorsque la maladie progresse durant la phase d'abstention-surveillance avec des symptômes qui apparaissent ou lorsque l'ascension de PSA (antigène spécifique de la prostate) suggère l'apparition imminente de symptômes³⁰. A noter que les recommandations NCCN citent explicitement les anti-androgène non stéroïdiens que sont le nilutamide, flutamide et le bicalutamide, mais ne mentionnent pas l'acétate de cyprotérone. Les recommandations ESMO (*European Society for Medical Oncology*) de 2018 ne mentionnent pas non plus l'acétate de cyprotérone dans le traitement palliatif du cancer de la prostate²⁹.

L'AFU (Association Française d'Urologie) dans ses recommandations de 2018 souligne que l'intérêt de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone réside dans la gestion des bouffées de chaleur liées au traitement hormonal³¹. Seules les bouffées de chaleur invalidantes doivent être prise en charge.³⁸

Place de ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) dans la stratégie thérapeutique :

Sur la base :

- des recommandations NCCN, qui mentionnent spécifiquement les anti-androgène non stéroïdiens dans le traitement palliatif du cancer de la prostate, mais ne citent pas l'acétate de cyprotérone ;
- de la place de l'acétate de cyprotérone limitée à la gestion des bouffées de chaleur invalidantes liées au traitement hormonal d'après l'AFU ;
- du risque de survenue de méningiome limité chez l'homme avec l'acétate de cyprotérone et qui est à mettre en regard de la durée d'exposition chez ces patients avec une espérance de vie ≤ 5 ans, mais qui n'est pas retrouvé pour les anti-androgènes non-stéroïdiens ;
- des alternatives thérapeutiques anti-androgéniques disponibles,

La Commission considère que la place d'ANDROCUR (acétate de cyprotérone) est aujourd'hui restreinte au traitement de recours pour la gestion des bouffées de chaleur

³⁸ [INTERNET] AFU. Consulté le 29/09/2020 <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/bouffees-de-chaleur-chez-lhomme-sous-suppression-androgenique-pour-cancer>

invalidantes liées au traitement hormonal au regard des alternatives disponibles dans le traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. Le risque de méningiome est très limité avec ANDROCUR dans cette indication notamment en raison de la durée d'exposition plus courte que chez la femme pour le traitement de l'hirsutisme majeur invalidant. Toutefois, il est à souligner que les autres anti-androgènes non stéroïdiens actuellement utilisés n'exposent pas à ce risque.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (chez les femmes non ménopausées)

► L'hirsutisme peut conduire à une dégradation marquée de la qualité de vie, en particulier en raison de ses conséquences psycho-affectives et sociales.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Compte tenu :

- des données anciennes et limitées sur l'efficacité d'ANDROCUR,
- du risque de survenue de méningiome, qui est plus faible chez les femmes jeunes et qui augmente avec l'âge,

le rapport efficacité/effets indésirables d'ANDROCUR dans cette indication est modéré.

► Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques hormis une autre spécialité à base d'acétate de cyprotérone à un dosage très faible (DIANE 35 (2 mg d'acétate de cyprotérone/éthynylestradiol 0,035 mg) et génériques).

► Cette spécialité conserve une place dans le traitement de l'hirsutisme majeur d'origine non tumorale chez la femme ménopausée (cf. rubrique 10.1).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de gravité en termes de pronostic vital des patientes, mais d'un impact fort sur la vie psycho-affective et sociale,
- de la prévalence de 5 à 15 % d'hirsutisme¹⁹ selon les populations étudiées et les critères utilisés, mais non spécifique aux hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale,
- du besoin médical déjà couvert par l'acétate de cyprotérone,
- de l'impact attendu mais non démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- de la réponse partielle au besoin identifié,

ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) 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 ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) est modéré chez les femmes non ménopausées dans l'indication « Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale » et lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les femmes non ménopausées dans l'indication « Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale et lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants. » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

11.1.2 Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale chez les femmes ménopausées

► L'hirsutisme peut conduire à une dégradation marquée de la qualité de vie, en particulier en raison de ses conséquences psycho-affectives et sociales.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication chez la femme ménopausée est mal établi au vu du risque accru :

- de cancer du sein en post-ménopause sous œstrogènes associés à des progestatifs de synthèse,
- de méningiome dans cette population (le risque augmente avec l'âge).

► Il existe des alternatives chirurgicales avec l'annexectomie dans le cas rare d'hyperactivité ovarienne androgénique post-ménopause.

► Cette spécialité n'a pas de place dans la prise en charge de l'hirsutisme chez la femme ménopausée au vu d'une part du risque accru de survenue de méningiome mis en évidence dans cette population par les données disponibles (risque qui augmente avec l'âge), d'autre part, le surrisque de cancer du sein (en post-ménopause sous œstrogènes associés à des progestatifs de synthèse). Dans le cas rare d'hyperactivité ovarienne androgénique post-ménopause, les solutions chirurgicales avec l'annexectomie peuvent être envisagées.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de gravité en termes de pronostic vital des patientes, mais d'un impact fort sur la vie psycho-affective et sociale,
- de sa prévalence de 5 à 15 %¹⁹ selon les populations étudiées et les critères utilisés, mais non spécifique aux hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale,
- du besoin médical couvert par l'annexectomie en cas d'hyperactivité ovarienne androgénique.
- de l'impact attendu mais non démontré sur la qualité de vie avec l'hirsutisme qui affecte la vie psycho-affective et sociale,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse au besoin identifié,

ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) 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 ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles chez les femmes ménopausées dans l'indication « Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale ».

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les femmes ménopausées dans l'indication « Hirsutismes

fémminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale ».

11.1.3 Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate

► Le cancer de la prostate engage le pronostic vital et se situe au 3^{ème} rang des causes de décès par cancer²⁸.

► Il s'agit d'un traitement à visée palliative.

► Prenant en compte :

- les données d'efficacité limitées,
- le risque potentiel de survenue de méningiome même si ce risque est limité au regard de la durée d'exposition plus courte chez ces patients dont l'espérance de vie est ≤ 5 ans,

le rapport efficacité/effets indésirables d'ANDROCUR est modéré dans cette indication.

► Il existe des alternatives thérapeutiques avec les anti-androgènes non-stéroïdiens cités dans le chapitre 5.3.1.

► Cette spécialité est un traitement de recours avec une place restreinte à la gestion des bouffées de chaleur invalidantes liées au traitement hormonal.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie pour laquelle on instaure un traitement palliatif,
- de sa prévalence avec environ 5000 patients ayant un cancer de la prostate métastatique,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- de la réponse très partielle au besoin, restreinte à la gestion des bouffées de chaleur invalidantes liées au traitement hormonal,

ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) 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 ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) est modéré dans l'indication du traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

011.2 Population cible

11.2.1 Hirsutisme féminin d'origine non tumorale chez les femmes non ménopausées

La population cible de ANDROCUR 50 mg, (acétate de cyprotérone) correspond aux femmes en âge de procréer ayant un hirsutisme féminin majeur d'origine non tumorale retentissant gravement sur la vie psycho-affective et sociale et lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants.

La prévalence de l'hirsutisme varie de 5 à 15 % selon les populations étudiées et les critères utilisés, mais il n'existe pas de donnée épidémiologique précise sur les femmes atteintes d'hirsutisme féminin majeur d'origine non tumorale.

D'après l'INSEE³⁹, l'âge de la procréation est compris entre 15 et 50 ans.

Après extrapolation à la population française adulte en 2019⁴⁰, le nombre total de femme en âge de procréer serait de 14 812 963. Le nombre de femmes atteintes d'hirsutisme, non spécifique à l'hirsutisme féminin majeur d'origine non tumorale serait donc compris entre 740 648 et 2 221 944 femmes. Ces valeurs manquent de précision et de spécificité.

En faisant l'hypothèse que la prise en charge dans l'hirsutisme est stable, le nombre de patientes avec cette indication peut être approché à l'aide des données de population rejointe issues des bases de données de l'Assurance Maladie.

Cette population rejointe est estimée à partir du nombre de patientes ayant bénéficié en 2019, d'un remboursement d'au moins l'un des actes avec le code CCAM suivant : QZNP027, QZNP029, QZNP028, QZNP030³³. Ces actes sont remboursés dans les indications : hypertrichose pathologique, hirsutisme confirmé et documenté, transsexuel.

Ainsi selon les données de remboursement en ville du DCIRS de 2019, ce nombre de patients a été de 12 576.

Bien que cette estimation ne soit pas limitée aux femmes non ménopausées atteintes d'hirsutisme majeur d'origine non tumorale retentissant gravement sur la vie psycho-affective et sociale, et que l'ensemble des femmes atteintes d'hirsutisme n'a pas systématiquement recours à un acte d'électrolyse ou de photoépilation, il s'agit de la plus proche estimation réalisable.

La population cible d'ANDROCUR dans cette indication est estimée à 12 600 femmes.

11.2.2 Hirsutisme féminin d'origine non tumorale chez les femmes ménopausées

Sans objet.

11.2.3 Traitement palliatif du cancer de la prostate

La population cible d'ANDROCUR 50 mg, (acétate de cyprotérone) correspond aux patients nécessitant un traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

D'après les recommandations NCCN³⁰ de 2020, cette population correspond aux patients ayant un cancer de la prostate avec une espérance de vie ≤ 5 ans avec un risque élevé ou très élevé de métastases ainsi que chez les patients lorsque la maladie progresse durant la phase d'abstention-surveillance avec des symptômes qui apparaissent ou lorsque l'ascension de PSA suggère l'apparition imminente de symptômes.

En l'absence de données de prévalence, cette population peut être estimée comme suit :

- En France, selon les données de l'INCa, l'incidence du cancer de la prostate est estimée en 2015 à 50 430 nouveaux cas par an⁴¹.
- les données de l'étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS)⁴² sur le cancer de la prostate rapportent la part des stades au diagnostic qui est estimée à 10% pour les stades métastatiques (n= 5000).

Ces patients recevront différentes lignes de chimiothérapies et d'immunothérapies et seule une faible proportion nécessitera un traitement palliatif. Le traitement par ANDROCUR est particulièrement indiqué en traitement de recours pour la gestion des bouffées de chaleur invalidantes.

³⁹Taux de fécondité / Quotient de fécondité [Internet] Consulté le 15/09/2020 <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1872>

⁴⁰ Données INSEE disponibles au 1er janvier 2020

⁴¹ Institut National du Cancer. [Internet] Consulté le 01/09/2020. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>

⁴² Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate ; 2009

Au total, en l'absence de données épidémiologiques permettant d'estimer la part de patients relevant de l'utilisation d'ANDROCUR, sa population cible sera approchée par avis d'experts. Selon les experts, cette population est très restreinte, elle est estimée à une centaine de patients par an.

En conclusion, la population cible d'ANDROCUR dans le cancer de la prostate est estimée à une centaine de patients par an.

012 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Afin de faciliter la prise de la plus faible dose efficace d'acétate de cyprotérone possible, la Commission encourage la mise à disposition de dosages plus faibles d'ANDROCUR spécifiquement adaptés à la prise en charge de l'hirsutisme majeur invalidant. Elle considère que la seule disponibilité de la présentation d'ANDROCUR 50 mg limite la possibilité d'ajuster la posologie.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle :

- l'importance de la bonne information des patients et des professionnels de santé quant aux risques de méningiomes concernant les mesures à prendre pour les éviter, leur détection et leur prise en charge. Le renouvellement annuel de l'attestation d'information cosigné par le patient et le médecin doit être respecté.
- la nécessité d'effectuer toute prescription d'ANDROCUR 50 mg (acétate de cyprotérone) en respectant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), notamment concernant la recherche de méningiomes avant de débiter le traitement et régulièrement en cours de traitement. Ainsi, une IRM cérébrale doit être réalisée en début de traitement afin de vérifier l'absence de méningiome. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.
- la nécessité d'utiliser dans la mesure du possible la plus faible dose efficace d'acétate de cyprotérone, les utilisations prolongées et à fortes doses étant à proscrire ;
- la nécessité d'arrêter définitivement le traitement en cas de découverte d'un méningiome.

► Portée de l'avis

Génériques d'ANDROCUR

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques d'ANDROCUR.

En vertu de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, les spécialités génériques appartenant aux mêmes groupes génériques dont la spécialité de référence est inscrite sur la liste sécurité sociale ou sur la liste collectivités sont considérées comme remplissant la même condition de SMR que cette spécialité de référence.

En conséquence, le présent avis, en ce qu'il porte sur le niveau de SMR, s'applique aux spécialités génériques appartenant au groupe générique dont ANDROCUR (acétate de cyprotérone) est la spécialité de référence.

Autres progestatifs

Un risque de méningiome, augmentant fortement avec la dose utilisée, la durée du traitement et l'âge de la patiente, a également été confirmé en juin 2020 dans le cadre d'une étude épidémiologique du groupement d'intérêt scientifique (GIS) Epi-Phare, avec d'autres progestatifs

que sont l'acétate de chlormadinone (LUTERAN⁴³ et génériques) et l'acétate de nomégestrol (LUTENYL⁴⁴ et génériques)^{45,46}.

Le 10 septembre 2020, l'ANSM a annoncé l'ouverture d'une consultation publique qui se déroulera le 2 novembre 2020⁴⁷ avec pour objectif de déterminer les conditions appropriées d'utilisation de LUTENYL et LUTERAN au regard du risque de méningiome, afin que les femmes pour lesquelles ces traitements sont justifiés puissent continuer à en bénéficier.

La Commission souhaite être destinataire de l'ensemble des données disponibles relatives à LUTERAN (acétate de chlormadinone) et LUTENYL (acétate de nomégestrol), spécialités avec lesquelles un risque de méningiome a aussi été identifié. Ces données devront être fournies dans un délai de 3 mois après la consultation publique planifiée par l'ANSM le 2 novembre 2020. Sur la base de ces données, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ces deux médicaments.

⁴³ D'après l'AMM, LUTERAN 5 et 10 mg sont indiqués dans les " 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.

⁴⁴ D'après l'AMM, LUTENYL est indiqué :

« Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment : les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique) ; les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes ; les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques.

Chez la femme ménopausée : cycles artificiels en association avec un estrogène. »

⁴⁵ Relevé de décision CST « macroprogestatif et risque de méningiomes » -séance du 08/06/2020.

⁴⁶ Lutényl/Lutéran et génériques : recommandations préliminaires suite à la confirmation du sur-risque de méningiome - Point d'Information. [INTERNET] consulté le 14/09/2020. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Lutenyl-Luteran-et-generiques-recommandations-preliminaires-suite-a-la-confirmation-du-sur-risque-de-meningiome-Point-d-Information>

⁴⁷ Lutényl/Lutéran et risque de méningiome : appel à participation en vue d'une consultation publique - Point d'Information. [INTERNET] consulté le 14/09/2020. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Lutenyl-Luteran-et-risque-de-meningiome-appel-a-participation-en-vue-d-une-consultation-publique-Point-d-Information>

| | |
|--|--|
| Calendrier d'évaluation | Date d'examen : 9 septembre 2020 Date d'adoption : 7 octobre 2020 |
| Parties prenantes | <ul style="list-style-type: none"> • AMAVEA, Association de victimes de méningiomes dus aux médicaments • ENDOmind |
| Expertise externe | Oui |
| Présentations concernées | <u>ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable</u> Boîte de 20 (CIP : 34009 323 510 0 8) |
| Demandeur | BAYER HEALTHCARE SAS |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | <p>Date initiale (procédure nationale) : 08/04/1980 Date des rectificatifs et teneur depuis le dernier renouvellement d'inscription (cf Annexe) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11/12/2015 : modification du RCP dans la rubrique 4.2 « posologie et mode d'administration » en lien avec le risque de méningiome • 26/07/2017 : modification du RCP concernant la rubrique 4.5 « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » • 09/10/2018 : modification du RCP dans la rubrique 4.2 « posologie et mode d'administration » et 4.4 « Mise en garde et précautions d'emploi » en lien avec le risque de méningiome • 30/04/2019 : modifications de notices, étiquetages et du RCP (rubrique 4.2, 4.3 « Contre-indications » et 4.4) concernant le risque de méningiome et les conditions de prescription et de délivrance (fiche d'information au patient et attestation annuelle d'information). • 29/06/2020 : modification du RCP concernant les chapitres 4.1 « Indications thérapeutiques », 4.4, 4.8 « Effets indésirables » et 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » concernant le risque de méningiome. |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) : la prescription nécessite la signature annuelle par le médecin et le patient d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cette attestation a été co-signée. |
| Code ATC | G03HA01 |

| RCP en date de juillet 2014 | RCP en date du 29 juin 2020 |
|---|--|
| <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. | <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. Dans cette indication, l'acétate de cyprotérone à 50 mg est indiqué lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants. Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate. |
| <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>[...]</p> <p><u>Schémas thérapeutiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1^{er} schéma thérapeutique : <ul style="list-style-type: none"> du 1^{er} au 10^{ème} jour du cycle : prendre 2 comprimés d'ANDROCUR 50 mg associés à 50 µg d'éthinylestradiol par jour. du 11^{ème} au 21^{ème} jour du cycle : prendre 50 µg d'éthinylestradiol par jour. du 22^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 7 jours. <p>Puis reprendre le traitement selon la même séquence. Ce schéma thérapeutique est considéré comme le schéma de référence. Ce traitement est contraceptif dès le premier cycle de traitement.</p> <p>En cas d'absence de saignement utérin pendant les 7 jours sans traitement, l'absence de grossesse devra être confirmée par un test immunologique.</p> <p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none"> 2^{ème} schéma thérapeutique : <ul style="list-style-type: none"> Il associe 1 comprimé d'ANDROCUR 50 mg par jour à une dose plus faible d'estrogène, par exemple une association fixe de 35 µg d'éthinylestradiol et d'acétate de cyprotérone à faible dose. En cas de traitement initial ou en relais d'un contraceptif oral, le schéma thérapeutique sera le suivant : | <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>En raison du risque de méningiome, ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable doit être prescrit et dispensé sous réserve du recueil de l'attestation d'information du patient qui devra être renouvelée une fois par an (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> </div> <p>L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patient et de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire.</p> <p>[...]</p> <p><u>Dose d'instauration du traitement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Du 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle : prendre 1 comprimé d'ANDROCUR 50 mg par jour associé à de l'estradiol ou du valérate d'estradiol (par voie orale ou percutanée) et associer une contraception locale supplémentaire pendant les deux premiers cycles. Du 21^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement. <p><u>Dose d'entretien :</u> 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg ou réduction de la dose à ½ comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg en fonction des signes cliniques, toujours en association à l'estradiol ou au valérate d'estradiol pendant les 20 jours de prise d'ANDROCUR 50 mg.</p> <p>En cas d'absence de saignement de privation pendant les 8 jours sans traitement, l'absence de grossesse devra être confirmée par un test immunologique.</p> <p>[...]</p> <p>Réévaluer les bénéfices et les risques du traitement par ANDROCUR 50 mg au début de la ménopause.</p> <p>L'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR 50 mg doit être évitée (voir rubrique 4.4).</p> |

| | |
|--|---|
| <p>— du 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle : prendre 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg et 1 comprimé de l'association fixe par jour.</p> <p>— 21^{ème} jour du cycle : prendre le dernier comprimé de l'association fixe.</p> <p>— du 22^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 7 jours. Puis reprendre le traitement selon la même séquence.</p> <p>— Ce schéma est contraceptif dès le 1^{er} cycle de traitement.</p> <p>• En cas de contre-indication à un estrogène de synthèse le schéma thérapeutique suivant peut être prescrit :</p> <p>— du 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle : prendre 1 comprimé d'ANDROCUR 50 mg par jour associé à un estrogène naturel par voie orale ou par voie percutanée.</p> <p>— du 21^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 8 jours. Puis reprendre le traitement selon la même séquence.</p> <p>Cependant dans ce cas, il est nécessaire de prendre des mesures contraceptives locales pendant les deux premiers cycles de traitement, ce schéma n'ayant pas été démontré contraceptif avant le 3^{ème} cycle.</p> <p>• Après la ménopause : ANDROCUR 50 mg sera prescrit à la dose de ½ à 1 comprimé par jour, si possible en association à une estrogénothérapie substitutive.</p> | <p>Après la ménopause : ½ à 1 comprimé par jour pendant 20 jours sur 28 si possible en association avec une estrogénothérapie substitutive. ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable n'est pas recommandé avant la fin de la puberté.</p> |
| <p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> [...] Existence ou antécédents de méningiomes • Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients | <p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 [...] • Existence ou antécédents de méningiomes : Réaliser une imagerie cérébrale par IRM en début de traitement afin d'éliminer l'existence d'un méningiome (voir rubrique 4.4). |
| <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>ANDROCUR peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. [...]</p> <p>De très rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital ont été observés après utilisation d'ANDROCUR. [...]</p> <p>La survenue d'évènements thrombo-emboliques a été rapportée chez des patients sous ANDROCUR, sans que la responsabilité d'ANDROCUR soit établie. [...]</p> | <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>ANDROCUR 50 mg peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. [...]</p> <p>De très rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital ont été observés après utilisation d'ANDROCUR 50 mg. [...]</p> <p>La survenue d'évènements thrombo-emboliques a été rapportée chez des patients sous ANDROCUR 50 mg, sans que la responsabilité d'ANDROCUR 50 mg soit établie. [...]</p> |

Des cas d'anémie ont été rapportés avec ANDROCUR chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Une surveillance régulière de la numération érythrocytaire est nécessaire au cours du traitement chez l'homme.

Pendant les traitements à fortes doses (≥ 100 mg par jour), il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction corticosurrénale, les données précliniques suggérant une possible suppression due à l'effet « corticoïd-like » d'ANDROCUR.

[...]

- Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés ~~en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR~~ à des doses de 25 mg par jour et plus.

Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par ANDROCUR, le traitement ~~devra~~ être arrêté (voir rubrique 4.3).

Des cas d'anémie ont été rapportés avec ANDROCUR **50 mg** chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Une surveillance régulière de la numération érythrocytaire est nécessaire au cours du traitement chez l'homme.

Pendant les traitements à fortes doses (≥ 100 mg par jour), il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction corticosurrénale, les données précliniques suggérant une possible suppression due à l'effet « corticoïd-like » d'ANDROCUR **50 mg**.

[...]

Méningiome

~~Chez l'homme et chez la femme, des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée d'acétate de cyprotérone principalement à des doses de 25 mg et plus. Le risque de méningiome s'accroît avec l'augmentation des doses cumulées d'acétate de cyprotérone (voir rubrique 5.1). De fortes doses cumulées peuvent être atteintes en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) ou sur une plus courte durée avec de fortes doses quotidiennes.~~

~~Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour le suivi et la détection de méningiomes conformément à la pratique clinique, à savoir : Réaliser une imagerie cérébrale par IRM en début de traitement afin d'éliminer l'existence d'un méningiome (voir rubrique 4.3). Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.~~

~~Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par ANDROCUR **50 mg**, le traitement par ANDROCUR **50 mg** et les autres médicaments contenant de la cyprotérone devront être arrêtés définitivement et un avis neurochirurgical sera requis (voir rubrique 4.3).~~

~~Certaines données montrent que le risque de méningiome pourrait diminuer après l'arrêt du traitement par la cyprotérone.~~

~~Le prescripteur doit s'assurer que le patient a été informé des risques de méningiome et de leurs symptômes tels que maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions perte de l'odorat et une faiblesse, paralysie.~~

~~Le prescripteur doit s'assurer également que le patient a été informé de la surveillance nécessaire et qu'il a reconnu avoir compris cette information (attestation annuelle d'information co-signée par le prescripteur et le patient).~~

~~L'utilisation d'ANDROCUR **50 mg** est déconseillée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive (voir rubrique 4.6).~~

| | |
|--|--|
| <p>Les femmes enceintes ne doivent pas prendre ANDROCUR 50 mg. Il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse avant le début du traitement.</p> <p>L'utilisation d'ANDROCUR est déconseillée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive (voir rubrique 4.6).</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> | <p>Les femmes enceintes ne doivent pas prendre ANDROCUR 50 mg. Il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse avant le début du traitement.</p> <p>Réévaluer les bénéfices et les risques du traitement par ANDROCUR 50 mg au début de la ménopause (voir rubrique 4.2).</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.</p> |
| <p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Associations déconseillées</u> + Millepertuis[...] <ul style="list-style-type: none"> • Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Antidiabétiques (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiant) : Effet diabétogène des progestatifs macrodosés. Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement et après son arrêt. + Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt. + Oxcarbazépine Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'oxcarbazépine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant le traitement par oxcarbazépine et après son arrêt. | <p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <ul style="list-style-type: none"> + Millepertuis [...] + Ulipristal - dans l'indication contraception d'urgence Antagonisme des effets de l'ulipristal en cas de prise d'ANDROCUR moins de 5 jours après la prise de la contraception d'urgence. + Pérampanel Pour des doses de pérampanel \geq à 12 mg/j, risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone. <p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> + Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone, oxcarbazépine, rifabutine, rifampicine, névirapine, éfavirenz, dabrafénib et enzalutamide) Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt. + Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la cyprotérone pendant l'administration avec l'inhibiteur de protéase et après son arrêt. + Bosentan |

| | |
|---|---|
| | <p>Risque de diminution de l'efficacité du progestatif par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et si possible adaptation de la posologie de la cyprotérone pendant l'administration avec le bosenan et après son arrêt.</p> <p>Associations à prendre en compte + Ulipristal Antagonisme réciproque des effets de l'ulipristal et du progestatif, avec risque d'inefficacité.</p> |
| <p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <ul style="list-style-type: none"> Grossesse ANDROCUR n'a pas d'indication pendant la grossesse. [...] En conséquence l'utilisation d'ANDROCUR est déconseillée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive. [...] | <p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse ANDROCUR 50 mg n'a pas d'indication pendant la grossesse. [...] En conséquence l'utilisation d'ANDROCUR 50 mg est déconseillée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive. [...]</p> |
| <p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables les plus sévères associés à la prise d'ANDROCUR sont une toxicité hépatique, des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales et des événements thrombo-emboliques (voir rubrique 4.4). En cas d'association d'ANDROCUR avec un estrogène, se référer aussi à la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'estrogène utilisé. [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) Des cas de méningiomes ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg par jour et plus (voir rubriques 4.3 et 4.4). [...] | <p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables les plus sévères associés à la prise d'ANDROCUR 50 mg sont une toxicité hépatique, des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales et des événements thrombo-emboliques (voir rubrique 4.4). En cas d'association d'ANDROCUR 50 mg avec un estrogène, se référer aussi à la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'estrogène utilisé. [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) <ul style="list-style-type: none"> méningiome (fréquence rare) : des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone (voir rubrique 4.3 et 4.4). [...] |
| <p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>ANTIANDROGENES NON ASSOCIES code ATC : G03HA01</p> <p>[...]</p> | <p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : antiandrogènes non associés, code ATC : G03HA01</p> <p>[...]</p> <p>Méningiome Sur la base des résultats d'une étude épidémiologique française de cohorte, une association, dépendante de la dose cumulée, entre l'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome a été observée. Cette étude s'est appuyée sur les données de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) et a inclus une population de 253 777 femmes utilisatrices de comprimés de cyprotérone à 50 mg - 100 mg. L'incidence</p> |

des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées à l'acétate de cyprotérone à forte dose (dose cumulée ≥ 3 g) et les femmes faiblement exposées à l'acétate de cyprotérone (dose cumulée < 3 g). Une relation entre la dose cumulée et le niveau de risque a été mise en évidence.

| Dose cumulée d'acétate de cyprotérone | Taux d'incidence (en patient-années) | HR _{ajusté} (IC à 95%) ^a |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Faiblement exposé (<3 g) | 4,5/100 000 | Réf. |
| Exposé à ≥ 3 g | 23,8/100 000 | 6,6 [4,0-11,1] |
| 12 à 36 g | 26/100 000 | 6,4 [3,6-11,5] |
| 36 à 60 g | 54,4/100 000 | 11,3 [5,8-22,2] |
| Plus de 60 g | 129,1/100 000 | 21,7 [10,8-43,5] |

^a Ajusté en fonction de l'âge comme variable dépendante du temps et des œstrogènes à l'inclusion

Une dose cumulée de 12 g peut correspondre, par exemple, à un an de traitement à 50 mg/jour pendant 20 jours chaque mois.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Surveillance particulière pendant le traitement : la prescription nécessite la signature annuelle par le médecin et le patient d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cette attestation a été co-signée.

014.2 Recherche bibliographique

14.2.1 Données fournies par le laboratoire

14.2.1.1 Hirsutisme

Parmi les 51 études fournies par le laboratoire, 19 ont été exclues d'emblée par la Commission car 16 concernaient une indication autre que l'hirsutisme et pour 3 publications, les patients recevaient des spécialités contenant 2 mg d'acétate de cyprotérone mais aucun patient ne recevait ANDROCUR.

Parmi les 32 études pour lesquelles au moins certains patients recevaient ANDROCUR dans l'indication de l'hirsutisme on retrouve :

- une utilisation à une posologie hors AMM de 100 mg/ jour (n =11^{48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58}) ou plus (n=1⁵⁹) (300 mg/jour)
- Un schéma thérapeutique différent de celui de l'AMM (AMM = 1 cp/jour du jour 1 à 20 du cycle) avec (n=4) :
 - une administration d'ANDROCUR 50 mg/jour du jour 1 à 10 ;
 - avec 21 patientes recevant ANDROCUR et sans calcul de nombre de patients nécessaires pour assurer la puissance de l'étude^{60,61},
 - avec 13 patientes dans le groupe ANDROCUR et sans calcul de nombre de patients nécessaires pour assurer la puissance de l'étude⁶²,
 - une administration d'ANDROCUR 50 mg/jour du jour 5 à 15 ; avec 20 patientes recevant ANDROCUR et sans calcul de nombre de patients nécessaires pour assurer la puissance de l'étude⁶³,
- un objectif d'étude ne portant pas sur l'efficacité du traitement dans l'hirsutisme (n =6) mais sur :
 - les capacités de liaison sur la TeBG (Testosterone-Estradiol Binding Globulin)⁶⁴

⁴⁸ Pazos F, Escobar-Morreale H F et al. Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin, flutamide, and cyproterone acetate, used in combination with an oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril*. 1999 ; 71:122-8.

⁴⁹ Grunwald K, Rabe T and Schlereth G, [Serum hormones before and during therapy with cyproterone acetate and spironolactone in patients with androgenization] *Geburtshilfe Frauenheilkd*.1994 ; 54:634-45. [Article en Allemand]

⁵⁰ Grigoriou O, Papadias C et al. Comparison of flutamide and cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 1996 Apr;10(2):119-23.

⁵¹ Swiglo BA, Cosma M et al, Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 ; 93:1153-60.

⁵² Dahlgren E, Landin K et al, Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1998 ; 13:2706-11.

⁵³ Schmidt JB, Huber J, Spona J et al. Parenteral and Oral Cyproterone Acetate Treatment in Severe Hirsutism. *Gynecol Obstet Invest*, 1987 ; 24 :125-30.

⁵⁴ Salvador J, Barbería JJ et al. Time dependency and reversibility of the effects of exclusive cyproterone acetate therapy on pituitary adrenal function in hirsute women. *Acta Endocrinol* 1985 ;110 :164-9.

⁵⁵ Garner P, Poznanski. Treatment of severe hirsutism resulting from hyperandrogenism with the reverse sequential cyproterone acetate regimen. *J Reprod Med*. 1985 ;29 :232-6.

⁵⁶ Chapman MG, Jeffcoate S, Dewhurst SJ. Reduced dose of oestrogen in combination with cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *J Obstet Gynaecol*. 1982 ;3:62-3.

⁵⁷ Julesz J, Faredin I et al. Cyproterone acetate treatment of females with hyperandrogenism. *Endokrinologie*. 1981 ; 78 168-74.

⁵⁸ Dewhurst CJ, Underhill R et al. The treatment of hirsutism with cyproterone acetate (an anti-androgen). *BJOG*. 1977 ;84 :119-123.

⁵⁹ Marcondes J A, Wajchenberg B L et al, Monthly cyproterone acetate in the treatment of hirsute women: clinical and laboratory effects. *Fertil Steril* 1990 ; 53:40-4.

⁶⁰ Erenus M, Yücelten D et al. Comparison of spironolactone-oral contraceptive versus cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril*. 1996 ; 66:216-9.

⁶¹ Yücelten D, Erenus M et al. Recurrence rate of hirsutism after 3 different antiandrogen therapies. *J Am Acad Dermatol*. 1999 ;41:64-8.

⁶² Fruzzetti F, Bersi C et al. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril* 1999;71:445-51.

⁶³ Carmina E, Lobo R A. Gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy for hirsutism is as effective as high dose cyproterone acetate but results in a longer remission. *Hum Reprod*. 1997 ; 12:663-6.

⁶⁴ Vincens M, Mercier-Bodard C. et al. Testosterone-estradiol binding globulin (TeBG) in hirsute patients treated with cyproterone acetate (CPA) and percutaneous estradiol. *J Steroid Biochem*. 1989 ; 33:531-4.

- un suivi des effets métabolique^{65,66,67,68,69}
- Une étude dont l'objectif était d'identifier l'efficacité en termes de coût de traitement, avec 35 patientes ayant reçu de l'acétate de cyprotérone⁷⁰,
- Un résumé d'un article sur la qualité de vie évalué par un auto-questionnaire patient⁷¹.
- Des recommandations de société savantes, revue ou consensus sans étude clinique présentée^{72,73}.
- Des essais clinique sans méthodologie robuste (n = 6) :
 - schéma d'étude rétrospectif^{74,75},
 - essai monobras avec 24 femmes⁷⁶,
 - essai sans comparaison sur 20 femmes, sans critère de jugement établi⁷⁷,
 - série de 150 femmes, sans comparaison, sans critère de jugement principal établi⁷⁸,
 - essai comparatif mais non randomisé, sans information sur l'aveugle, sans calcul de patients pour assurer la puissance nécessaire et sans critère de jugement principal ayant inclus 44 femmes⁷⁹.

Au final, aucune étude n'a été retenue car elles ne permettaient pas d'apporter de nouvelles conclusions sur l'efficacité déjà caractérisée de l'acétate de cyprotérone dans l'hirsutisme.

14.2.1.2 *Cancer de la prostate*

Parmi les 45 études fournies par le laboratoire, 2 ont été exclues d'emblée car ANDROCUR ne faisait pas partie des traitements à l'étude. Le laboratoire a également transmis l'étude de Schroeder et al, 2004, déjà analysée lors du renouvellement d'inscription d'ANDROCUR^{Erreur ! Signet non défini.} et présentée dans le chapitre **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Parmi les 42 autres études, on retrouve :

- une étude⁸⁰ avec une posologie d'ANDROCUR de 100 mg/jour, plus faible que celle de l'AMM (200 à 300 mg).
- des études avec une comparaison de techniques ou rythme d'administration de la thérapie de privation androgénique mais non ciblée sur l'efficacité de l'acétate de cyprotérone (n =10) :

⁶⁵ Jamin et al. Etude de l'effet métabolique de l'association cyprotérone acétate-estradiol 17 beta par voie per-cutanée. Contraception-Fertilité-Sexualité.1989 ; 17 :957-62.

⁶⁶ Vexiau P, Gueux B et al. Metabolic Effects of Combined Cyproterone Acetate and Percutaneous 17 Beta Oestradiol After Six and Twelve Months Therapy in 61 Patients. Horm metabol Res.1988 ;20:765-9.

⁶⁷ Jamin C, Aiach M. Effet de l'association acétate de cyprotérone-estradiol par voie cutanée sur l'antithrombine III. 1987

⁶⁸ Mowszowicz I, Wright F et al. Androgen metabolism in hirsute patients treated with cyproterone acetate. J Steroid Biochem. 1984 ;20 :757-61.

⁶⁹ Heim J, Massart C et al. Dosage du 5 α -androstane, 3 α -17 β -diol plasmatique chez la femme hirsute.Effets de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone utilisé seul ou en association. Rev franç Endocrinol. Clin. 1984 ;25:577-80.

⁷⁰ Sert M, Tetiker T, Kirim S. Comparison of the efficiency of anti-androgenic regimens consisting of spironolactone, Diane 35, and cyproterone acetate in hirsutism. Acta Med Okayama 2003 ; 57:73-6.

⁷¹ Consoli SM, Vexiau P et al. Acceptability, tolerance and quality of life impact of cyproterone acetate treatment in female hirsutism. Comparison of 2 protocols in combination with oral or transdermal estradiol. Contracept Fert Sex 1994 ; 22:783-7.

⁷² Mofid A, Alinaghi SAS et al. Hirsutism. Int J Clin Pract. 2008 ; 62:433-43.

⁷³ Hammerstein J, Moltz L, Schwartz U et al. Antiandrogens in the treatment of acne and hirsutism. J Steroid Biochem. 1983 ;19:591-7.

⁷⁴ Bassaw B, Maharaj R, et al. Therapeutic alternatives for the hirsute woman. West Indian Med J. 1992 ; 41 : 12-4.

⁷⁵ van Wayjen R G , van den Ende A. Experience in the long-term treatment of patients with hirsutism and/or acne with cyproterone acetate-containing preparations: efficacy, metabolic and endocrine effects. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1995 ; 103:(241-51.

⁷⁶ Jasonni V M, Bulletti C, Treatment of hirsutism by an association of oral cyproterone acetate and transdermal 17 beta-estradiol. Fert Steril. 1991 ;55:742-5.

⁷⁷ Kuttann F, Rigaud C et al. Treatment of hirsutism by oral cyproterone acetate and percutaneous estradiol. J Clin Endocrinol Metab.1980 ;51 :1107-11.

⁷⁸ Rigaud C, Vincens M et al. Traitement de l'hirsutisme par l'acétate de cyprotérone et l'estradiol percutané. La Presse Médicale. 1983 ;2:73-6.

⁷⁹ Pugeat M, Nicolas M H et al, [Combination of cyproterone acetate and natural estrogens in the treatment of hirsutism] J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1991 ; 20:1057-62.

⁸⁰ Irani J, Salomon L et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. Lancet Oncol, 2010 :147-54.

- Administration intermittente versus continue^{81,82,83} (aussi identifié dans la recherche HAS^{84,85}) (sous forme de résumé uniquement^{86,87}),
- mise en place rapide du traitement hormonal ou plus tardive^{88,89,90}.
- un objectif d'étude ne visant pas à démontrer l'efficacité d'ANDROCUR^{91,92,93,94,95}, avec notamment l'évaluation de paramètres pharmacocinétiques^{96,97} et immunohistochimiques⁹⁸ (n = 8).
- Des analyses groupées de traitement anti-androgénique sans résultats disponibles spécifiquement pour le groupe de patients ayant reçu ANDROCUR (n = 3) :
 - Etude de qualité de vie avec ou sans traitement anti-androgénique⁹⁹,
 - Méta-analyse comparant le traitement par anti-androgène versus la castration par monothérapie chez les patients avec un cancer de la prostate avancé¹⁰⁰,
 - Etude de cohorte Australienne sur le développement de co-morbidités pour un ensemble de traitement anti-androgénique¹⁰¹.
- Une évaluation dans une autre indication que l'AMM (n =3) :

⁸¹ Calais da Silva FEC, Bono AV et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol.* 2009;55:1269-77

⁸² Salonen AJ, Viitanen J et al. Finnish multicenter study comparing intermittent to continuous androgen deprivation for advanced prostate cancer: interim analysis of prognostic markers affecting initial response to androgen deprivation. *J Urol.* 2008 ;180 :915-9.

⁸³ De Voogt HJ, Studer U et al. Maximum androgen blockade using LHRH agonists buserelin in combination with short-term (two weeks) or long-term (continuous) cyproterone acetate is not superior to standard androgen deprivation in the treatment of advanced prostate cancer. Final analysis of EORTC GU Group Trial 30843. *Eur Urol.* 1998 ;33:152-8.

⁸⁴ Silva FCD, Silva FMCD et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: Results from a randomised phase 3 study by the south european urological group. *Eur Urol* 2014; 66(2):232-9.

⁸⁵ Verhagen PCMS, Wildhagen MF et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: Results of a randomized trial. *World J Urol.* 2014;32:1287-1294.

⁸⁶ Da Silva C Junior, Da Silva C Senior et al. Phase 3 study of intermittent monotherapy versus continuous combined androgen deprivation. *Eur Urol Suppl* 2018; 17:e1072.

⁸⁷ Calais da Silva FE, Goncalves F et al. Evaluation of quality-of-life side effects and duration of therapy in a phase III study of intermittent monotherapy versus continuous combined androgen deprivation. *Eur Urol* 2008 ;7:205.

⁸⁸ Schroeder FH, Kurth KH et al. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of european organisation for the research and treatment of cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). *Eur Urol.* 2009 ;55 :14-22.

⁸⁹ Studer UE, Whelan P et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) trial 30891. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24 :1868-76.

⁹⁰ Studer UE, Whelan P et al. Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients receiving immediate or deferred androgen-deprivation therapy for prostate cancer: final results of EORTC randomized trial 30891 with 12 years of follow-up. *Eur Urol.* 2014 ;66:829-38.

⁹¹ Bolla M, van Tienhoven G et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010 ; 11:1066-73.

⁹² Seaman HE, Langley SEM et al. Venous thromboembolism and cyproterone acetate in men with prostate cancer: a study using the General Practice Research Database. *BJU Int.* 2007 ;99:1398-403.

⁹³ Tae SB, Jeon BJ et al. Correlation of androgen deprivation therapy with cognitive dysfunction in patients with prostate cancer: A nationwide population-based study using the national health insurance service database. *Cancer Res Treat.* 2019 ; 51:593-602.

⁹⁴ Azoulay L, Yin H et al. Androgen-deprivation therapy and the risk of stroke in patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 2011 ;6 :1244-50.

⁹⁵ Bolla M, Gonzalez D et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med.* 1997 ;337 :295-300.

⁹⁶ Varenhorst E, Risberg B. Effects of estrogen, orchidectomy, and cyproterone acetate on tissue fibrinolysis in patients with carcinoma of the prostate. *Invest Urol.*1981 ; 18:335-7.

⁹⁷ Rost A, Schmidt-Gollwitzer M et al. Cyproterone acetate, testosterone, LH, FSH, and prolactin levels in plasma after intramuscular application of cyproterone acetate in patients with prostatic cancer. *Prostate* 1981;2:315-22.

⁹⁸ Flüchter SH, Nelde HJ et al. Effect of treatment on the expression of estramustine-binding protein (EMBP) in prostatic cancer patients: an immunohistochemical study. *Prostate* 1989;14:27-43.

⁹⁹ Huang YT, Li CC et al. Health-related quality of life of exposed versus non-exposed androgen deprivation therapy patients with prostate cancer: a cross-sectional study. *Int J Clin Pharm.* 2019 ;41 ;991-1003.

¹⁰⁰ Yang Y, Chen R et al. Efficacy and safety of combined androgen blockade with antiandrogen for advanced prostate cancer. *Curr Oncol.* 2019 ; 26 :e39-e47.

¹⁰¹ Ng HS, Koczwar B et al. Development of comorbidities in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: an Australian population-based cohort study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018 ; 21 :403-11.

- Etude dans le traitement néo-adjuvant avant prostatectomie^{102,103},
- Une série de 112 patients pour étudier ANDROCUR en monothérapie mais pas en traitement palliatif¹⁰⁴.
- Des études avec des comparaisons ou des associations à des spécialités ne reflétant pas les pratiques cliniques actuelles (versus buséreline¹⁰⁵, en association avec la buséreline¹⁰⁶) (n =2).
- Des recommandations de société savantes, revue ou consensus sans étude clinique présentée^{107,108} (n =2).
- Des résumés d'articles^{109,110,111} (n = 3).
- Des études cliniques sans méthodologie robuste (n=10) :
 - Une étude pilote chez seulement 7 patients¹¹²,
 - Une étude rétrospective chez des patients à différents stades tumoraux comparant la castration chirurgicale à la suppression androgénique¹¹³,
 - des séries rétrospectives^{114,115,116},
 - Une étude clinique en ouvert, non randomisée ayant inclus 72 patients, avec une analyse en sous-groupe de 14 patients, sans calcul de patients pour assurer la puissance nécessaire et sans critère de jugement principal pré-établi¹¹⁷.
 - des études cliniques randomisées, sans information sur l'aveugle, sans calcul de patients pour assurer la puissance nécessaire et sans critère de jugement principal pré-établi :
 - avec 41 patients¹¹⁸,
 - avec 42 patients¹¹⁹,
 - avec 210 patients dont 75 recevant de l'acétate de cyprotérone¹²⁰,

¹⁰² Haagmann M, Hellstrom M et al. Neoadjuvant GnRH-agonist treatment (triptorelin and cyproterone acetate for flare protection) and total prostatectomy. *Eur Urol.* 1993 ;24:456-60.

¹⁰³ Gleave ME, La Bianca SE et al. Long-term neoadjuvant hormone therapy prior to radical prostatectomy: evaluation of risk for biochemical recurrence at 5-year follow-up. *Urology.* 2000 ; 56 :289-94.

¹⁰⁴ Beurton D, Grall J et al. Treatment of prostatic cancer with cyproterone acetate as monotherapy. *Prostate cancer.* 1987 ; 369-77.

¹⁰⁵ Bruun E, Frimodt-Møller C and Danish Buserelin Study Group. The effect of buserelin versus conventional antiandrogenic treatment in patients with t2-4nmx1 prostatic cancer. A prospective, randomized multicentre phase III trial. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology,* 1996 ;30:291-7.

¹⁰⁶ Jacobi GH. Long-term results of an lh-rh agonist monotherapy in patients with carcinoma of the prostate and reflections on the so-called total androgen blockade with pre- medicated cyproterone acetate. *New development in Biosciences* 4. 1988 ;127-37.

¹⁰⁷ Simmons NM, Klein EA et al. Combined Androgen Blockade Revisited: Emerging Options for the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Urology.* 2009 ; 73:697-705.

¹⁰⁸ Baltogiannis D, Giannakopoulos X et al. Monotherapy in advanced prostate cancer: An overview. *Exp Oncol.* 2004 ; 26 :185-91.

¹⁰⁹ Le Guillou M, Ferrière JM et al. Cancer de prostate traites par androcur. A propos de 198 cas. [Table Ronde] *Journal d'Urologie.* 1984 ; 90 : N°10.

¹¹⁰ Chauvet B. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. [Analyses d'essai clinique et commentaires] *Cancer Radiother.*1998 ; 2 :312.

¹¹¹ Moffat LE. Comparison of Zoladex, Diethylstilbestrol and Cyproterone Acetate Treatment in Advanced Prostate Cancer, *Eur Urol* 1990 ;18 :26-7.

¹¹² Hoogendijk E, de Voogt HJ et al. Treatment of advanced prostatic cancer with anti-androgens alone and a combination of anti-androgen with anti-prolactine. a pilot study. *Urol Res.* 1986 ;14 :129-31.

¹¹³ Lin YH, Chen CI et al. A comparison of androgen deprivation therapy versus surgical castration for patients with advanced prostatic carcinoma. *Acta Pharmacol Sin.* 2011 ; 32:537-42.

¹¹⁴ Long H. Traitement palliatif du cancer de la prostate par l'acétate de cyprotérone en monothérapie. *Comptes rendus de thérapeutique et de Pharmacologie clinique.* 1993 ; 114 ;2-8.

¹¹⁵ Tobelem G, Arvis G. L'acétate de cyproterone. Son interet dans le traitement du cancer prostatique. A propos de 45 cas. *Therapie.* 1988 ; 43:179-82.

¹¹⁶ Suhler A et Masson JC. Traitement du cancer prostatique par association orchidectomie et CPA- étude rétrospective sur 149 patients. *Extrait des Comptes rendus de thérapeutique et de Pharmacologie clinique* 1988 ;4 ; N°60 :11-3.

¹¹⁷ Teyer G, Ulserger E et al. Prolonged response to a single androgen suppression phase in a subpopulation of prostate cancer patients. *Ann Oncol.* 2000 ; 11 :877-81.

¹¹⁸ Ostri P, Bonnesen T et al. Treatment of symptomatic metastatic prostatic cancer with cyproterone acetate versus orchiectomy: a prospective randomized trial. *Urol Int.* 1991 ; 46 :167-71.

¹¹⁹ Jacobi GH, Altwein JE et al. Treatment of advanced prostatic cancer with Parenteral Cyproterone acetate. A phase III randomized trial. *Br J Urol.* 1980 ; 52 :208-15.

¹²⁰ Pavone-Macaluso M, de Voogt HJ et al ; Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase iii trial of the european organization for research on treatment of cancer urological group (EORTC) *J Urol.* 1986 ;136 :624-631.

- avec 525 patients randomisés en 3 groupes dont 175 recevant l'acétate de cyprotérone¹²¹,

Au final, aucune étude n'a été retenue car elles ne permettaient pas d'apporter de nouvelles conclusions sur l'efficacité de l'acétate de cyprotérone dans le traitement palliatif du cancer de la prostate.

14.2.2 Recherche bibliographique par la HAS

En complément des données fournies par le laboratoire, la HAS a réalisé une recherche documentaire avec comme stratégie :

- Interrogation de la base Medline Embase
- Période 01/01/2012 – 31/08/2020
- Termes recherchés :

| | |
|-------------|--|
| Etape 1 | ti(Androcur) OR MESH.EXACT("Cyproterone Acetate") OR MJEMB.EXACT("cyproterone acetate") |
| AND Etape 2 | (MESH.EXACT("Prostatic Neoplasms") OR TI(prostate cancer) OR TI(prostate neoplasm*) OR MJEMB.EXACT("prostate tumor") OR MJEMB.EXACT("hirsutism") OR MESH.EXACT("Hirsutism") OR ti(hirsutism)) |
| AND Etape 3 | TI,AB(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI,AB(metaanalys[*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI,AB(systematic* PRE/0 literature PRE/0review[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI,AB(systematic*PRE/0 review[*3]) OR MESH.EXACT(meta-analysis as topic) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochranedatabase syst rev) OR TI,AB(random*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blindprocedure) OR EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized controlled trial) |

de:descripteur

ti:titre

ti,ab:titre/résumé

pt:type de document

*:troncature

Aucun des 15 résultats (10 dans l'hirsutisme, 4 dans le cancer de la prostate, 1 pour une autre indication) issus de cette recherche n'a été retenu. Les motifs d'exclusion des articles sont présentés dans le Tableau 3 ci-après.

Tableau 3 : Etudes exclues de la recherche documentaire réalisée par la HAS

| Etude | Raison d'exclusion |
|--|---|
| Indication de l'hirsutisme | |
| RSL/ MA | |
| Barrionuevo, 2018 ¹²² | Méthodologie/ posologie. Sur les 43 études incluses dans cette analyse, une seule ¹²³ concernait l'acétate de cyprotérone à 50 mg et avait inclus 44 patients dans une comparaison versus spironolactone (pas d'AMM). Dans cette étude, il n'y avait pas de données sur le calcul de patients nécessaires, ne permettant pas d'assurer la puissance statistique de l'étude. |
| van Zuuren, 2015 ¹²⁴ van Zuuren, 2016 ¹²⁵ | Méthodologie/ posologie. L'étude de van Zuuren, 2015 était déjà cité dans l'avis de RI d'ANDROCUR du 22 juin 2016. L'étude de van Zuuren 2016 reprend les mêmes données (157 études) en |

¹²¹ Thorpe SC, Azmatullah S et al. A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (ZOLADEX®) versus cyproterone acetate (CYPROSTAT®) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. Eur Urol. 1996 ; 29:47-54.

¹²² Barrionuevo P, Nabhan M *et al.* Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2018;103(4):1258-64.

¹²³ Spritzer PM, Lisboa KO *et al.* Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52:587-94.

¹²⁴ van Zuuren EJ, Fedorowicz Z *et al.* Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). The Cochrane database of systematic reviews 2015;(4):CD010334.

¹²⁵ van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for hirsutism excluding laser and photoepilation therapy alone: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. The British journal of dermatology 2016;175(1):45-61.

| | |
|---|---|
| | ajoutant une évaluation selon GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Des résultats groupés sont uniquement disponibles pour l'analyse de l'utilisation d'acétate de cyprotérone à la posologie de 2 mg . |
| Revue de la littérature non systématique | |
| Bitzer, 2017 ¹²⁶ | Posologie. Pas d'ANDROCUR 50 mg utilisé. Utilisation dans l'étude uniquement d'acétate de cyprotérone à la posologie de 2 mg . |
| ECR | |
| Bhattacharya, 2012 ¹²⁷ | Posologie. Pas d'ANDROCUR 50 mg utilisé. Utilisation dans l'étude uniquement d'acétate de cyprotérone à la posologie de 2 mg . |
| Kelekci, 2012 ¹²⁸ | Posologie. Utilisation d'un dosage d'ANDROCUR à 100 mg , supérieur au dosage recommandé par l'AMM. |
| Fonseka, 2020 ¹²⁹ | Posologie. Pas d'ANDROCUR 50 mg utilisé. Utilisation dans l'étude uniquement d'acétate de cyprotérone à la posologie de 2 mg . |
| Chung, 2014 ¹³⁰ | Posologie. Pas d'ANDROCUR 50 mg utilisé. Utilisation dans l'étude uniquement d'acétate de cyprotérone à la posologie de 2 mg (Diane 35). |
| Consensus et recommandations | |
| Martin, 2018 ¹³¹ | Pas d'études détaillées / posologie. Mise à jour de recommandations aux Etats-Unis où ANDROCUR n'est pas commercialisé. Il est fait mention uniquement dans ces recommandations d'acétate de cyprotérone à la posologie de 2 mg . |
| Ruan, 2017 ¹³² | Pas d'études détaillées / posologie. Description de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone associé à l'éthinylestradiol. Il est fait mention uniquement dans ces recommandations d'acétate de cyprotérone à la posologie de 2 mg . |
| Indication du cancer de la prostate | |
| Revue de la littérature non systématique | |
| Perera, 2020 ¹³³ | Méthodologie. Comparaison de techniques et de rythme d'administration la thérapie de privation androgénique (intermittent/continu) mais non ciblé sur l'efficacité de l'acétate de cyprotérone. |
| ECR | |
| Verhagen, 2013 ¹³⁴ | Méthodologie. Comparaison de techniques et de rythme d'administration la thérapie de privation androgénique (intermittent/continu) mais non ciblé sur l'efficacité de l'acétate de cyprotérone. |
| Silva, 2014 ⁸⁴ | Méthodologie. |

¹²⁶ Bitzer J, Römer T, Lopes da Silva Filho A. The use of cyproterone acetate/ethinyl estradiol in hyperandrogenic skin symptoms - a review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017; 22(3): 172-82.

¹²⁷ Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2012;98(4):1053-9.

¹²⁸ Kelekci KH, Kelekci S *et al.* Cyproterone acetate or drospirenone containing combined oral contraceptives plus spironolactone or cyproterone acetate for hirsutism: Randomized comparison of three regimens. *J Dermatolog Treat* 2012; 23(3):177-83.

¹²⁹ Fonseka S, Wijeyaratne CN *et al.* Effectiveness of Low-dose Ethinylestradiol/ Cyproterone Acetate and Ethinylestradiol/ Desogestrel with and without Metformin on Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-blind, Triple-dummy Study. *J Clin and Aesthet Dermatol* 2020;13(7):18-23.

¹³⁰ Chung JPW, Yiu AKW *et al.* A randomized crossover study of medroxyprogesterone acetate and Diane-35 in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014; 27(3):166-71.

¹³¹ Martin KA, Rox Anderson R *et al.* Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(4):1233-1257.

¹³² Ruan X, Kubba A *et al.* Use of cyproterone acetate/ethinylestradiol in polycystic ovary syndrome: rationale and practical aspects. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017; 22(3):183-90.

¹³³ Perera M, Roberts MJ *et al.* Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer. *Nature Reviews Urology* 2020;17(8):469-81.

¹³⁴ Verhagen PCMS, Wildhagen MF *et al.* Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: Results of a randomized trial. *World J Urol, Supplements* 2013;12(1):e680.

| | |
|--------------------------------------|---|
| | Comparaison de techniques et de rythme d'administration la thérapie de privation androgénique (intermittent/continu) mais non ciblé sur l'efficacité de l'acétate de cyprotérone. |
| Consensus et recommandations | |
| Henriquez, 2018 ¹³⁵ | Pas d'études détaillées. Recommandations sur le diagnostic et la prise en charge des patients. |
| Autres indications (hors AMM) | |
| Diaz, 2016 ¹³⁶ | Objectif d'étude hors champ de la réévaluation/ posologie. Comparaison versus pioglitazone–flutamide–metformine sur le niveau de FGF21 dans le plasma chez des patientes avec un excès androgénique. Pas d'ANDROCUR 50 mg utilisé. Utilisation dans l'étude uniquement d'acétate de cyprotérone à la posologie de 2 mg . |

RSL : revue systématique de la littérature ; MA : méta-analyse ; ECR : étude clinique randomisé.

¹³⁵ Henríquez I, Rodríguez-Antolín A *et al.* Consensus statement on definition, diagnosis, and management of high-risk prostate cancer patients on behalf of the Spanish Groups of Uro-Oncology Societies URONCOR, GUO, and SOGUG. Clin Transl Oncol 2018;20(3):392-401.

¹³⁶ Díaz M, Gallego-Escuredo JM *et al.* Effects of ethinylestradiol-cyproterone acetate vs. pioglitazone-flutamide-metformin on plasma FGF21 levels in adolescent girls with androgen excess. Diabetes Metab 2016;42(3):196-9.