

RESTE –T- IL UNE PLACE
POUR LA PRESCRIPTION
D'ANDROCUR®?

DAVID ELIA -PARIS

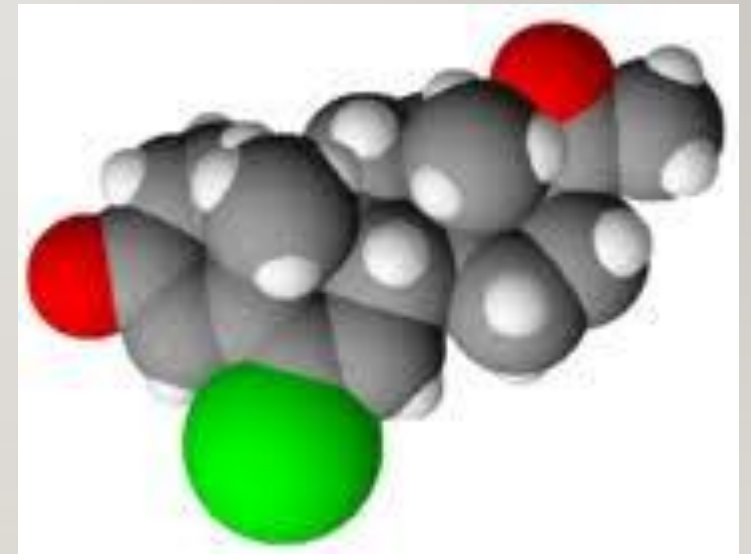
CYPROTERONE ACETATE: LES BENEFICES

ANDROCUR 50 mg

- **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 du **cancer de la prostate**. »

ANDROCUR 100 mg :

- Traitement palliatif anti-androgénique **du cancer de la prostate**.
- Réduction des pulsions sexuelles dans les *paraphilies* en association à une prise en charge psychothérapeutique. ».



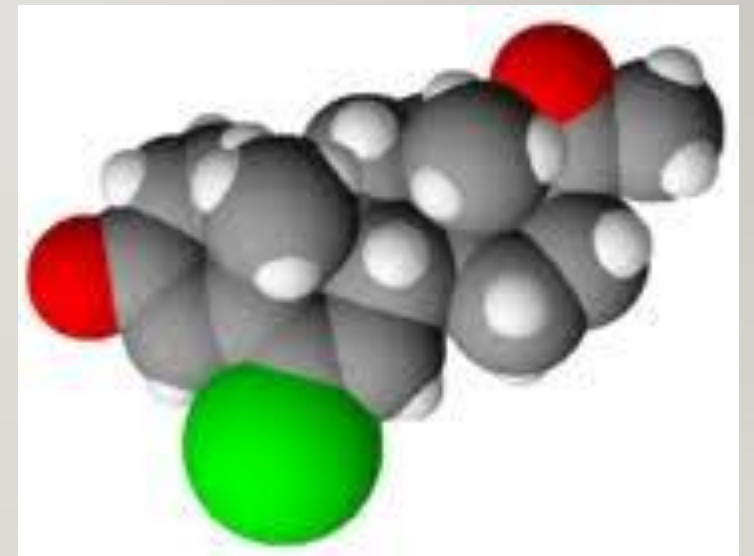
LES CHIFFRES DE LA PRESCRIPTION D'ANDROCUR®

Période du 01/06/2011 au 31/05/2012 et du 01/06/2012 au 31/05/2014

- ANDROCUR 50 mg a fait l'objet de 100 756 prescriptions. Cette spécialité a 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.



CYPROTERONE ACETATE: LES RISQUES



LA CONTRACEPTION?



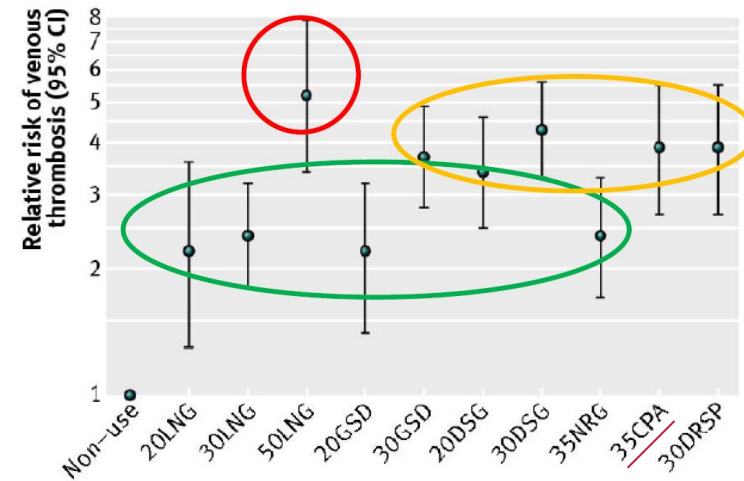
Androcur effet antigonadotrope ?

• Promégestone	0,5	(Surgestone®)
• Noréthistérone acétate	0,5	(Primolut-Nor®)
• Cyprotérone acétate	1,20	(Androcur®)
• Chlormadinone acétate *	1,5-2	(Lutéran®)
• Lynestrénol	2	(Orgamétril®)
• Dienogest*	2	(Visanne)
• Nomégestrol acétate	5	(Lutényl®)
• Medrogestone *	10	(Colprone®)
• MPA	10	(Gestoral®)
• Dydrogestérone *	>30	(Duphaston®)
• Progestérone	300	(Utrogestan®, Estima®)

- dose (en mg/jour per os) nécessaire à l'inhibition de l'ovulation (du plus anti-gonadotrope vers le moins anti-gonadotrope)

RISQUE DE TEV SELON LA G. ET LA DOSE D'EE

Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis



Stegeman et al, BMJ 2013 (Septembre)

Cochrane mars 2014

CONTRACEPTION :2 MG /JOUR+ 35 MGEE

Modification de l'AMM

Diane 35 Vidal avril 2014

- 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 µg, comprimé enrobé doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.

Dans la mesure où Diane 35 µg, comprimé enrobé est également un contraceptif hormonal (!) , il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux.



INDICATIONS ACNE ?

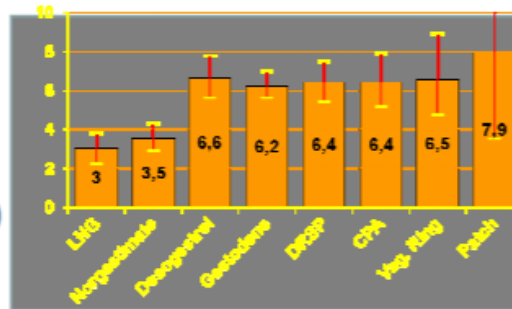
AMM spécifiques :

Diane Minerva (CPA
EE)

Triafemi (Norgestimate
et EE)

(Jasmine Jasminelle

Yaz (EE Drospirenone))



Autres données
tolérance?

Quelles sont les pilules ayant une indication ?

- Dans le cadre des hyperandrogénies d'origine ovarienne fonctionnelle (SOPK) tous les contraceptifs sont utilisables dans le tmt (et aucun n'a démontré sa supériorité mais peu de données comparatives....)

11 JUILLET 2012



-
- [Palombo-Kinne 2009](#) compare **dienogest 2 mg +EE 30 µg** avec **cypoterone acetate 2 mg plus EE 35 µg** : aucune difference en termes de traitements de l'acné
 - [J&J 2005](#), compare **norgestimate (NGM) 180-215-250 µg / EE 35 µg** avec **CPA 2 mg/ EE 35 µg** : pas de difference d'efficacité sur l'acné
 - 3 essais comparent **CPA 2 mg plus EE 35 µg** versus **CPA 2 mg plus EE 50 µg** ([Aydinlik 1986](#); [Carlborg 1986](#); [Fugere 1988](#)). Aucune differences en termes d'efficacité sur l'acné

L'OS ?



sévères et des événements thrombo-emboliques ont été ajoutés, ainsi qu'une modification des caractères sexuels secondaires réversible à l'arrêt du traitement et une perte osseuse chez l'homme, des ictères, hépatites cytolytiques, hépatites fulminantes, insuffisance

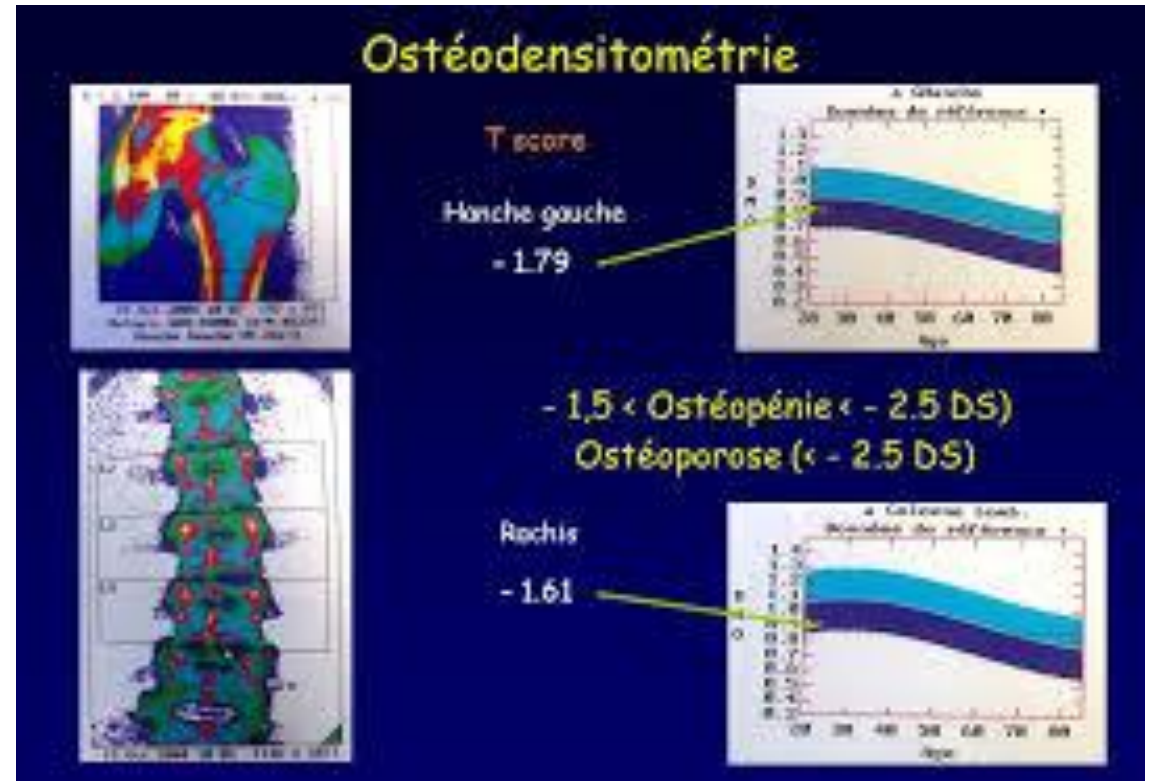
Androcur et os

- Pas de données spécifiques
- Données DMPA
- Diminution de DMO chez les adolescentes Petitti DB, Obstet Gynecol 2000,.
- Restitution ad integrum a l'arrêt Scholes D, Arch Pediatr Adolesc Med. 2005.
- Par d'impact chez les femmes ménopausées apres utilisation de DMPA Orr-Walker BJ. Clin Endocrinol (Oxf). 1998
- Intérêt de l'add back thérapie Cundy T, J Clin Endocrinol Metab. 2003 Cromer BA, Am J Obstet Gynecol. 2005;

FAUT IL FAIRE UNE DMO AVANT PRESCRIPTION DE CPA?

Androcur et ODM

- Si prescription prolongée (5ans et plus?) et sans add back, et/ou débuté très tôt (avant 20-22 ans)
- Et / ou si FDR associé (déficit pondéral, ATCD familiaux d'ostéoporose, TSH basse hyperparathyroïdie, carence vit D, corticothérapie)



ANDROCUR ET THM ?



Results by type of HRT (1)

ORAL ESTROGENS (No cases)

+ cyproterone acetate (35)

+ MPA (31)

+ promegestone (12)

+ NETA (41)

TRANSDERMAL/PERCUTANEOUS ESTROGENS

+ progesterone (102)

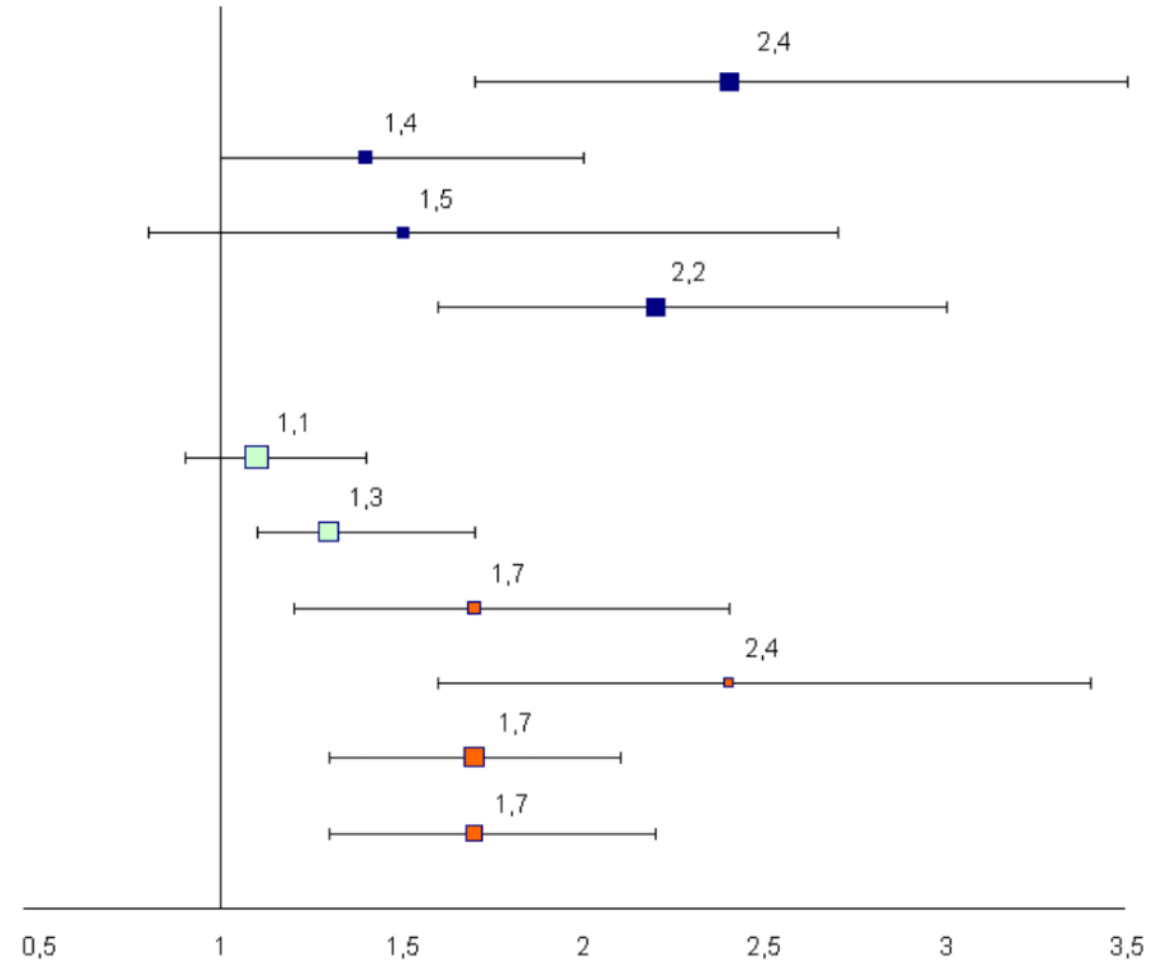
+ retroprogesterone (80)

+ chlormadinone acetate (32)

+ medrogestone (30)

+ nomegestrol acetate (82)

+ promegestone (64)



ANDROCUR ET MENINGIOMES



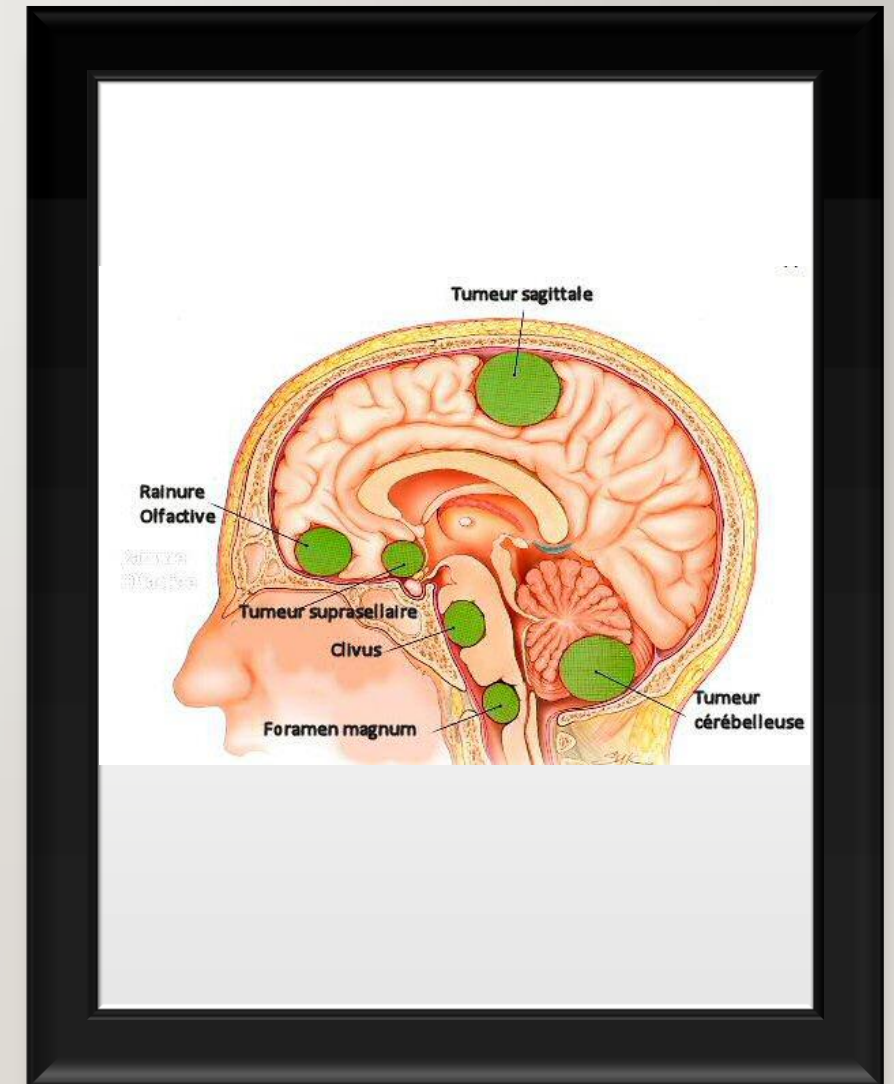
MÉNINGIOMES: GÉNÉRALITÉS

Les méningiomes représentent environ un tiers des tumeurs intracrâniennes.

- Il se développe généralement à partir des cellules arachnoïdiennes et augmente progressivement de volume, conduisant ainsi à l'apparition de signes neurologiques par compression du parenchyme nerveux.
- La prise en charge thérapeutique chirurgicale est souvent complexe et on estime les récives tumorales à 10% des cas opérés (1).
- Les méningiomes **sont 2 à 3 fois plus fréquents chez la femme pour les méningiomes grade I**
- . Ils se rencontrent généralement à plus de 40 ans (âge moyen du diagnostic = 50 ans, âge médian = 61 ans) **avec un sex-ratio de ~ 7 femmes pour 3 hommes**

3 grades suivant la classification OMS:

- **grade I (bénin, > 90% des cas),**
- **grade III (anaplasique, 1 à 3% des cas),**
- **grade II intermédiaire (atypique, 5 à 7% des cas).**



MÉNINGIOMES:INCIDENCE À LA HAUSSE

- Depuis quelques dizaines d'années, **l'incidence de ces tumeurs augmente dans les pays développés (1).**
- Cette augmentation est liée à l'amélioration des méthodes diagnostiques mais également à l'évolution des facteurs de risque exogènes: de nombreuses études ont été réalisées, **dont plusieurs concernant le rôle des hormones sexuelles.**
- Une molécule progestative, **l'acétate de cyprotérone**, est impliquée dans des cas de méningiomes avec régression à l'arrêt du traitement (2,3).
- **Le risque de méningiome figure actuellement au RCP d'une seule molécule: l'acétate de cyprotérone, laquelle est contre-indiquée depuis 2009 en cas d'antécédents de méningiome ou de méningiome évolutif.**

1 Cowppli-Bony A et al. Cancer Causes Control, 2011

2 Gonçalves AMG et al. Am J Neuroradiol, 2010.

3 Cebula H. Acta Neurochir, 2010.

HORMONO-DEPENDANCE DES MÉNINGIOMES

- Prévalence plus importante chez la femmes :les hormones stéroïdes, notamment **les progestatifs, jouent un rôle dans la croissance des méningiomes. »**
- Accélération de la croissance observée pendant **la grossesse ou la deuxième phase du cycle,**
- Association, encore controversée, **entre méningiome et cancer du sein:** ces données suggèrent avant tout une dépendance à la progestérone.
- La présence de **récepteurs de la progestérone a en effet été rapportée dans les cellules des méningiomes dès les années 1980 (1)** et apparaît plus fréquente chez la femme (80 %) que chez l'homme (40 %)
- **Cependant de nombreuses études ont été réalisées in vitro avec des résultats souvent contradictoires. De nombreuses études ont été réalisées in vitro avec des résultats souvent contradictoires..**

I. Magdelenat H, Pertuiset BF, Poisson M et al. Progestin and oestrogen receptors in meningiomas. Biochemical characterization, clinical and pathological correlations in 42 cases. Acta Neurochir (Wien) 1982;64:199-213



SEBASTIEN FROELICH NASSIM DALI-YOUCHEF PATRICK BOYER, PIERRE KEHRLI, DANIEL MAITROT, JOHAN AUWERX & JEAN-LOUIS SCHLIENGER | DOES CYPROTERONE ACETATE PROMOTE MULTIPLE MENINGIOMAS?, ENDOCRINE ABSTRACTS (2008) 16 P158

Neurochirurgie de l'Hôpital Lariboisière



- 9 patients (moyenne 46 ans) avec méningiomes multiples (2 à 11) tous traités par CPA (50 mg / jour) pour diverses indications pour une période allant de 10 à 20 ans.
- Début rapide de symptômes chez 6 patients : acuité visuelle réduite chez 5 patients,
- 6 patients suivies > 5 mois (avant le retrait du traitement) : augmentation significative de la taille de la tumeur et / ou du développement de nouvelles lésions a été observée dans tous les cas
- Chez six patients suivis en moyenne: 17 mois (après retrait du traitement) : aucune progression clinique ni radiologique n'a été observée.

Conclusion : Bien qu'il ne soit pas décrit dans la littérature, il faut étudier plus avant la possibilité d'une relation entre les méningiomes multiples et CPA.

PHARMACO VIGILANCE BORDEAUX

En 2009, 36 cas de méningiomes avaient été notifiés au niveau mondial:

- Dont 31 en France(1,2) . presque toujours de femmes ;
- Posologie moyenne était supérieure à 25 mg/j
- Durée d'exposition de 4 à 27 ans.
- 9 cas publiés (2) : **il s'agissait de femmes de 33 à 62 ans (âge moyen, 46 ans) qui présentaient un méningiome multiple (2 à 11 méningiomes)**
- Ces femmes avaient été traitées par **cyprotérone, 50 mg/jour, pendant 10 à 20 ans.**
- Les **signes sont apparus rapidement** chez 6 d'entre elles (baisse rapide de l'acuité visuelle chez 5 femmes).
- Après l'arrêt du traitement, aucun signe clinique ou radiologique d'évolution n'a été observé.

MHRA/CHM. High-dose "cyproterone" acetate: potential risk of (multiple) meningiomas. Drug Safety Update 2009; 3 : 3-4 2.

Froelich S et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? Endocrine Abstracts. Proceedings of the 10th European Congress of Endocrinology; Berlin, Germany 2008; 16: 158 3.

Gil M et al. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared to general population: evidence from a population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol 2011 ; 72 : 965-8

RÉSUMÉ DES PREUVES A DATE : SEPTEMBRE 2009



High-dose cyproterone acetate: potential risk of (multiple) meningiomas
Drug Safety Update Oct 2009, vol 3 issue 3: 3.

36 cas de méningiome (19 cas méningiomes multiples) signalés dans le monde entier en association avec une dose élevée de CPA:

- 9 cas ont été discutés dans une série de cas publiée(2)
- 27 cas sont des rapports de cas non publiés.
- 36 cas, dont 32 femmes et 4 hommes.
- Durée du traitement par CPA: de 4 à 27 ans
- Tous les cas (sauf un) : doses supérieures à 25 mg par jour.
- 31 cas sont français : **«par rapport à d'autres pays, l'utilisation intensive d'acétate de cyprotérone à forte dose »).** 

1. Blitshteyn S, et al. J Clin Oncol 2008; 26: 279–82. ↩

2. Froelich S, et al. Endocrine Abstracts (Proceedings of the 10th European Congress of Endocrinology; Berlin, Germany) 2008; 16: 158.

MIGUEL GIL,¹ BELÉN OLIVA, JULIA TIMONER, MIGUEL A MACIÁ, VERÓNICA BRYANT, FRANCISCO J DE ABAJO BR J CLIN PHARMACOL. 2011 DEC; 72(6): 965–968.

Etude retrospective espagnole:

L'incidence des méningiomes est comparée selon que:

- les patients aient reçu de hautes doses de CPA
- les patients ayant reçu de faibles doses
- les patients n'ayant jamais reçu de CPA

Table 2

Meningioma risk in patients on high doses of cyproterone acetate (CPA). Results of adjusted Poisson regression analysis

Variable	Categories	Cases	Person-years	Rate ratio (95% CI)	P value
CPA use	Non-users	452	6 807 220	1	
	Low dose	0	67 272	*	*
	High dose	4	6 663	11.4 (4.3, 30.8)	<0.0001
Age (years)	0–44	53	4 012 449	1	
	45–64	162	1 705 155	7.1 (5.2, 9.7)	<0.0001
	65+	241	1 163 551	14.7 (10.9, 19.8)	<0.0001
Gender	Male	130	3 228 899	1	
	Female	326	3 652 256	2.0 (1.6, 2.4)	<0.0001

* Not calculable.

AP database support the hypothesis of an increased risk of meningioma in patients on high

GIL M ET AL. RISK OF MENINGIOMA AMONG USERS OF HIGH DOSES OF CYPROTERONE ACETATE AS COMPARED WITH THE GENERAL POPULATION : EVIDENCE FROM A POPULATION-BASED COHORT STUDY. BJCP. 2011 ; 72 :965-968

Cette étude de cohorte rétrospective a conclu à une **augmentation de l'incidence des méningiomes** chez les patients traités **par au moins une dose de 50 mg de CPA:**



Le rapport des taux d'incidence ajusté par rapport aux personnes n'ayant jamais été traitées était de 11,4 [4,3 ; 30,08]

LE RISQUE DE SURVENUE D'UN MÉNINGIOME SOUS CPA - 2009

« L'existence ou antécédents de méningiomes , des cas de **méningiomes multiples** ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (*plusieurs années*) d'ANDROCUR à des doses de **25 mg par jour et plus**.

L'EMA (PhVWP) après avoir examiné toutes les preuves disponibles sur une possible relation entre CPA et l'apparition de méningiome conclut :

- « L'administration de CPA à des doses de 25 mg et plus pendant une longue période (des années) **pourrait au moins être la cause** de l'apparition de (multiples) méningiomes. »
- **N'utilisez pas Androcur® 10 mg ou plus** chez des patients atteints de méningiome ou antécédents de méningiome.
- Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par ANDROCUR, **le traitement devra être arrêté** ».

Il y a nettement **moins de preuves** d'une telle association avec des formes posologiques de **2 mg** ou moins.

The CHMP Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) held its November 2009 plenary meeting on 16-18 November 2009.



Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P et al. Endocrine Abstracts. 2008; 16: P158.),



Les mises en gardes suivantes ont été ajoutées en décembre 2012 :

Savoir que:

- Il existe une **toxicité hépatique dose-dépendante** à fortes doses et que plus rarement on a observé **une pathologie tumorale hépatique bénigne, exceptionnellement maligne** . Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement et au cours du traitement si survient une symptomatologie
- Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité, le traitement devra être arrêté.
- Eviter la prescription si antécédents d'ictère ou de prurit de la grossesse ou d'herpès gestationis »

2 cas où des méningiomes multiples diagnostiqués sous CPA (2015)

- stabilisés ou diminué après arrêt de l'acétate de cyprotérone, prescrit au long cours.

STABILIZATION GROWTH AND REGRESSION OF MENINGIOMAS AFTER DISCONTINUATION OF CYPROTERONE ACETATE: A CASE SERIES OF 12 PATIENTS - 2017

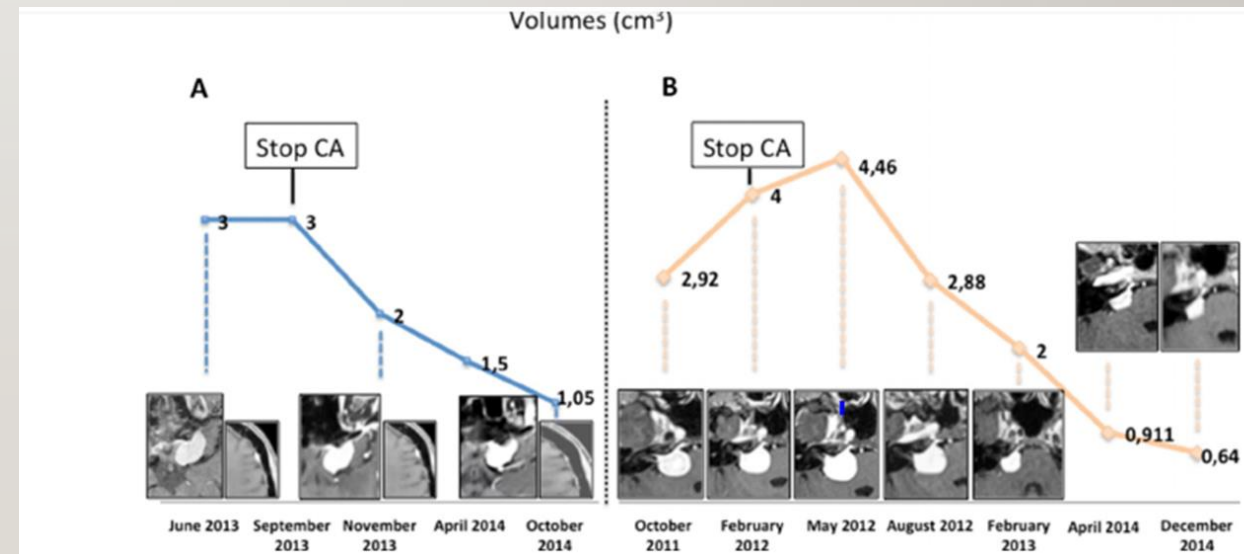
12 patients méningiomes avec CPA en moyenne 20,4 ans et 10 ans pour 2 patients atteints d'une tumeur unique

A l'arrêt de CPA:

- régression de la taille des méningiomes chez 11 patients
- une augmentation de la croissance tumorale chez 1 patient
- Réduction **significative** du volume méningiome d'environ 10 cm³/an
- Il n'y a pas eu de reprise de la progression pendant une période de suivi moyenne de 12 mois.

Pour les patients avec méningiome et traités par CPA, l'arrêt de CPA+ surveillance par IRM devrait être envisagés en première ligne de traitement

Les volumes et les diamètres des tumeurs ont été mesurés sur les IRM en série et comparés à la dernière IRM avant arrêt de CPA.



PRÉCAUTIONS AVANT DE PRESCRIRE CPA?

GIL M. ET AL. RISK OF MENINGIOMA AMONG USERS OF HIGH DOSES OF CPA AS COMPARED WITH THE GENERAL POPULATION: EVIDENCE FROM A POPULATION-BASED COHORT STUDY. BJCP, 2011;72:965-968

- “Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par Androcur® le traitement devra être arrêté”
- « En revanche, il n’est pas proposé de détecter un méningiome silencieux éventuel (scanner, IRM) avant la mise sous CPA. » (??)

LES ALTERNATIVES DE L'ANDROCUR®



LES ALTERNATIVES A CPA

FINASTERIDE

A 5 à 7,mg /j:de + en + utilisé pour les alopécies androgénétiques des femmes ménopausées ou chez les femmes sous contraceptions (études ouvertes actuellement) **Hors AMM** Sous contraception efficace - (Propecia®, Proscar®)

- Question :CI en cas ou ATCD de cancers du sein ?(cancers du sein ont été rapportés chez des hommes sous finasteride)

FLUTAMIDE

A 125 mg/J (ou Finasteride) en 3eme intention dans les HIRSUTISMES SEVERES ou en cas de CI à CPA **HORS AMM**
Sous contraception efficace (Eulexin®)

SPIRONOLACTONE(100 mg - voire 300mg chez les obèses en 2 prises) en 2eme intention si CI à CPA **HORS AMM**
(Aldactone®)

ALOPÉCIE ANDROGÉNÉTIQUE



Première intention:

- Minoxidil 2% 6 mois minimum ou 5% en cas d'échec (duvet possible ,irritation cutanée possibles)

Deuxième intention :

- COP de 3ème ou 4ème G ou CPA+EE 35mcg

HORS AMM:

- ~~Androcur® prescrit de 1/4 de comprimé à un comprimé entier par jour.~~
- Spironolactone (inhibe les récepteurs aux androgènes), finastéride (qui inhibe l'enzyme impliquée dans le métabolisme de la testostérone: la 5 alpha-réductase).



UK

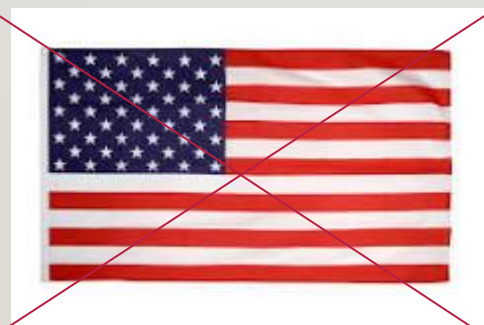
Indications thérapeutiques CPA 10 mg lorsque disponible

- Symptômes d'hyperandrogénie de gravité moyenne chez la femme, tels que: *Hirsutisme de sévérité modérée Alopécie androgénique modérée*
Formes modérées et sévères d'acné et de séborrhée.

Symptômes modérés d'acné et de séborrhée: Androcur 10 mg en 2^{ème} intention si échecs autres thérapeutiques (p.ex: 2 mg CPA+ EE 0,035 mg, Diane 35®)



Suisse



USA



Préparation magistrale?

Commande dans un pays où 10 mg CPA est disponible ?



Par dérogation, un particulier peut effectuer un envoi non commercial. Des médicaments achetés légalement dans un autre Etat membre de l'Union européenne et que vous envoyez, en tant que particulier, **sans intermédiaire professionnel ou commercial**, depuis un autre Etat membre de l'Union européenne, peuvent être acheminés par la poste.

EN CONCLUSIONS

- Nous devons revenir à la raison en France et **respecter les indications de l'AMM de CPA** Les posologies de CPA de 2 et 1 mg ne semblent pas impliqués dans la promotion des méningiomes ou d'Effets Ind.
- Même si on ne dispose pas de preuves de force I, CPA semble à haute dose ($>$ ou $= 25$ mg /j) initier ou promouvoir la croissance de méningiomes
- A mon avis il faut prescrire un scanner cérébral et une DMO avant de décider de prescrire 25mg/j ou plus
- Avant de prescrire CPA il faut penser aux possibilités de prescrire les alternatives de CPA disponibles
- Enfin on décide de prescrire CPA il faut prescrire la plus petite dose efficace pour la durée la plus courte possible