

Direction : Direction cardio  
Pôle : Endoc  
Personne en charge : Isabelle Yoldjian

## Comité Scientifique Temporaire « méningiome et acétate de cyprotérone - Poursuite des travaux »

### « Progestatifs et risque de méningiome » 23 octobre 2019

#### Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour information et discussion)
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	
1.2		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Progestatifs et risque de méningiomes	
2.2		
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
3.1	Lutényl et génériques (acétate de nomegestrol)	
3.2	Lutéran et génériques (acétate de chlormadinone)	
...	Androcur et génériques	

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur,, membre, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Martine Alt-Tebacher	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Laure Bernat	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Catherine Bremont-Weil	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Henry Dufour	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lise Duranteau	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sébastien Froelich	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sixtine Ginisty	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bernard Guillot	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine Pienkowski	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geneviève Plu-Bureau	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain Weill	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques Young	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean Michel Race	ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline Druet	ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle Yoldjian	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel Uzzan	ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pauline Dayani	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiphaine Vaillant	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carole Fosset	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Camille Ingouf	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aude Rodriguez	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire Ferard	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure Veyries	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Déroulement de la séance

### Méningiomes et progestatifs : suite des travaux

Direction produit concernée	Cardio
CRPV ou expert en charge	Non applicable
Traitement des DPI	Pas de conflits identifiés

### Présentation du dossier

#### Rappel des actions antérieures menées sur l'acétate de cyprotérone

Suite à la présentation des résultats de l'étude de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) sur le risque de méningiome associé à l'exposition à de fortes doses d'Acétate de Cyprotérone (ACP) lors du premier Comité Spécialisé Scientifique Temporaire (CSST) de juin 2018<sup>1</sup>, les actions suivantes ont été réalisées :

- CSST d'Octobre 2018 : Recommandations d'utilisation de l'ACP et de suivi par imagerie cérébrale<sup>2</sup>;
- Lancement de deux enquêtes de pharmacovigilance en Octobre 2018 (l'une portant sur les méningiomes sous ACP et l'autre sur les méningiomes sous progestatifs, respectivement réalisées par les CRPV de Paris-Fernand Widal et de Strasbourg) ;
- Deux réunions de concertation avec les représentants des utilisateurs d'acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) et les professionnels de santé en novembre et décembre 2018<sup>3</sup>: Proposition de création d'une attestation d'information sur le risque de méningiome et d'envoi de courriers CNAM-ANSM aux utilisateurs et aux médecins prescripteurs d'ACP ;
- Modifications des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) de l'ACP en juillet 2019 afin d'inclure la réalisation de l'imagerie cérébrale en surveillance et de préciser que la délivrance de l'ACP sera désormais soumise à une attestation annuelle d'information sur le risque de méningiomes. Cette attestation annuelle devra être signée par le médecin prescripteur et le patient avant toute délivrance du produit par le pharmacien<sup>4</sup>;
- Courriers d'information CNAM – ANSM adressés aux médecins prescripteurs et patients ayant eu au moins une délivrance de la spécialité au cours des deux années précédentes (envoi juin 2019)<sup>4</sup>;

<sup>1</sup><https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Androcur-acetate-de-cyproterone-et-generiques-risque-de-meningiome-lors-d-une-utilisation-prolongee-Point-d-information>

<sup>2</sup><https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Androcur-et-generiques-acetate-de-cyproterone-50-mg-et-100-mg-et-risque-de-meningiome-l-ANSM-publie-des-recommandations-pour-la-prise-en-charge-des-patients-Point-d-information>

<sup>3</sup> <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-risque-de-meningiome-l-ANSM-poursuit-ses-actions-pour-renforcer-l-information-des-utilisateurs-Point-d-Information>

<sup>4</sup><https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-sous-forme-de-comprimés-doses-a-50-ou-100-mg-Androcur-et-ses-generiques-mesures-pour-renforcer-l-information-sur-le-risque-de-meningiome-Point-d-Information>

- Mise en place de l'attestation d'information destinée aux patients et médecins conditionnant la délivrance de l'ACP en officine : effective en juillet 2019 pour les initiations de traitement et en janvier 2020 pour les renouvellements de traitement <sup>3</sup> ;
- Déclenchement de la réévaluation du bénéfice risque européen de l'ACP en juillet 2019 afin de modifier les informations de sécurité sur les Résumé des caractéristiques du Produit (RCP)/notices de l'ACP sur la base des résultats de l'étude CNAM.
- Suivi mensuel des ventes d'ACP et des reports sur les autres spécialités (à base de nomegestrol, chlormadinone, et spironolactone).

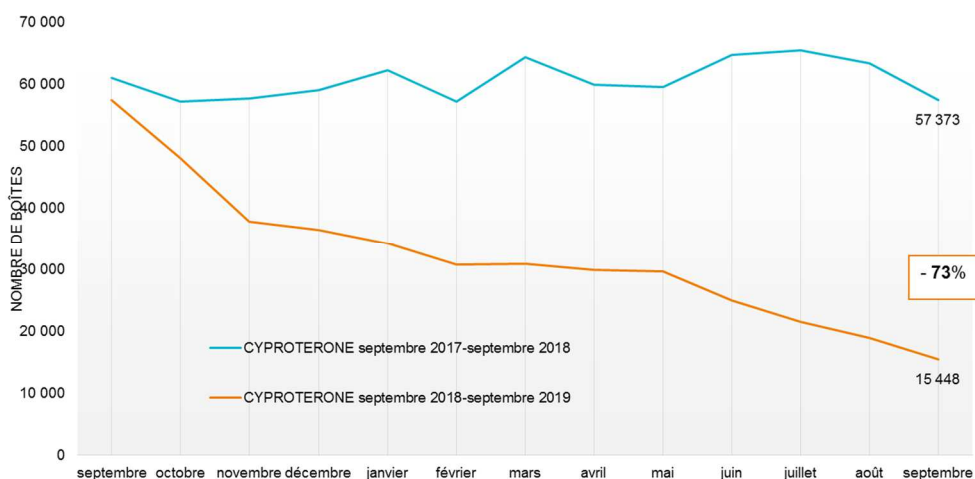
## I. Evaluation du résultat des actions mises en place pour contrôler le risque de méningiome sous ACP

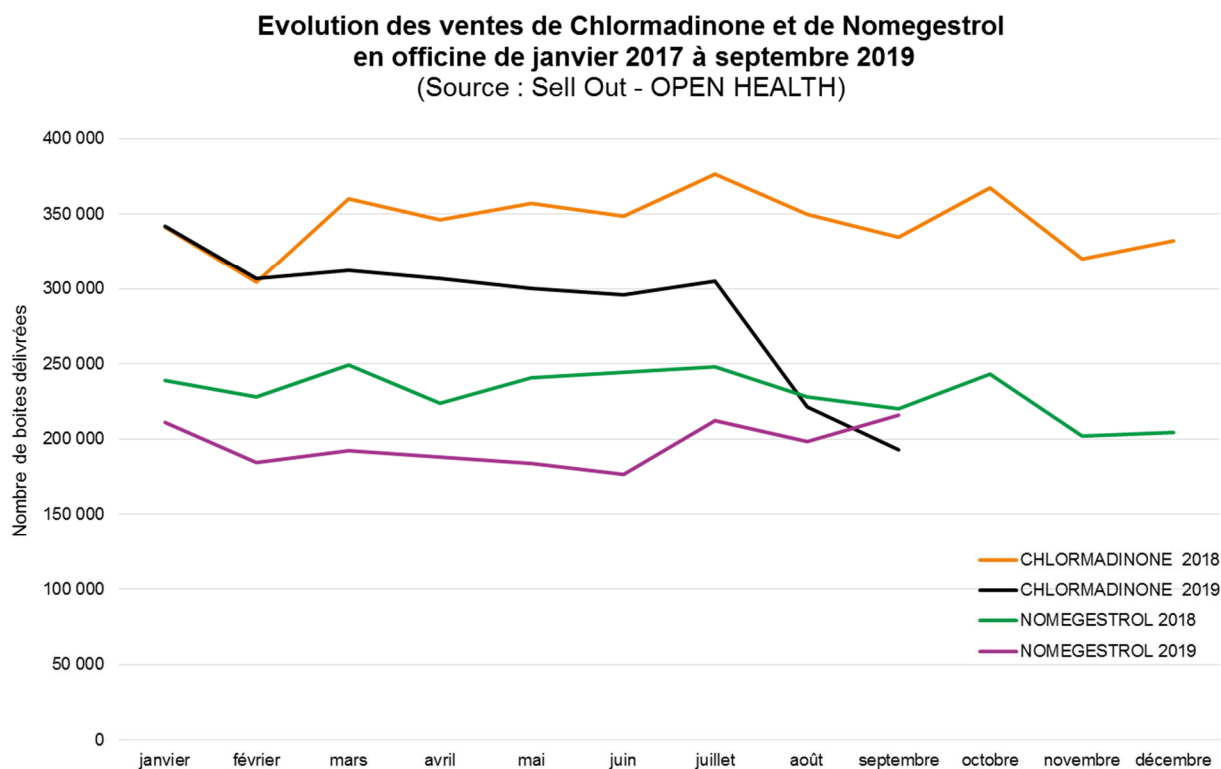
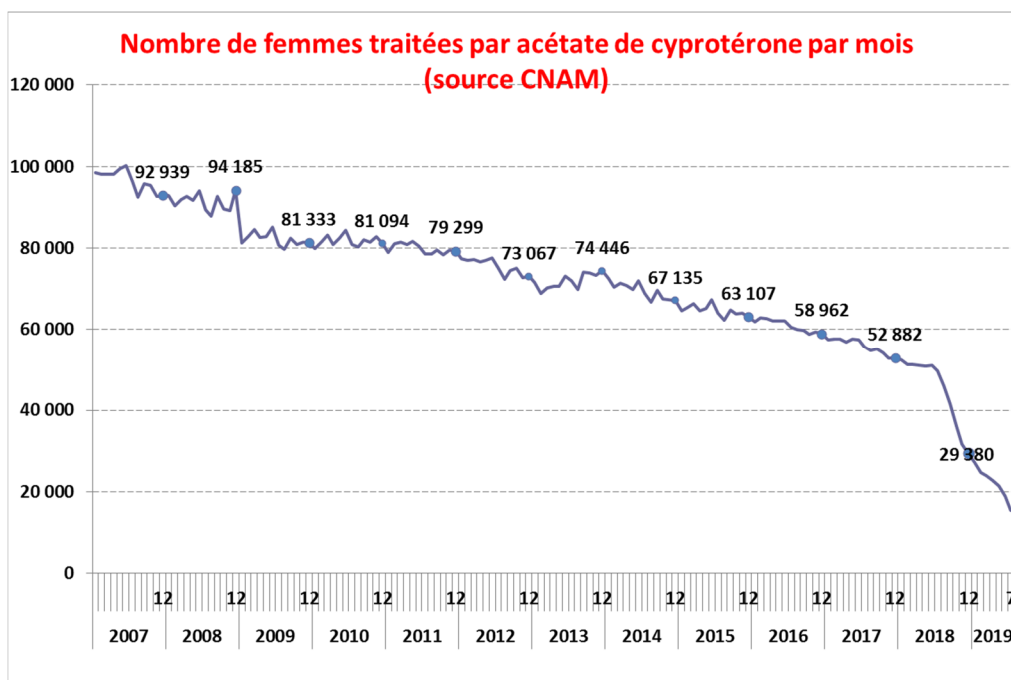
### 1. Données de vente

L'ensemble des actions réalisées a permis la diminution de la consommation de l'ACP de plus de 70% entre septembre 2018 et septembre 2019.

La baisse des chiffres de vente a commencé dès la première communication en septembre 2018 pour atteindre environ 50% en début d'année 2019 et s'est maintenue jusqu'en juin/juillet 2019 où l'envoi des courriers CNAM/ANSM et la mise en place de l'attestation ont accentué la chute des ventes (-70%). En termes de femmes exposées cela correspond environ à 60 000 femmes exposées par mois à l'ACP en 2017, puis 30 000 femmes / mois fin 2018 et enfin 15 300 / mois en juillet 2019.

Evolution des ventes d'AC en officine de septembre 2017 à septembre 2019  
(Source : Sell Out - OPEN HEALTH)

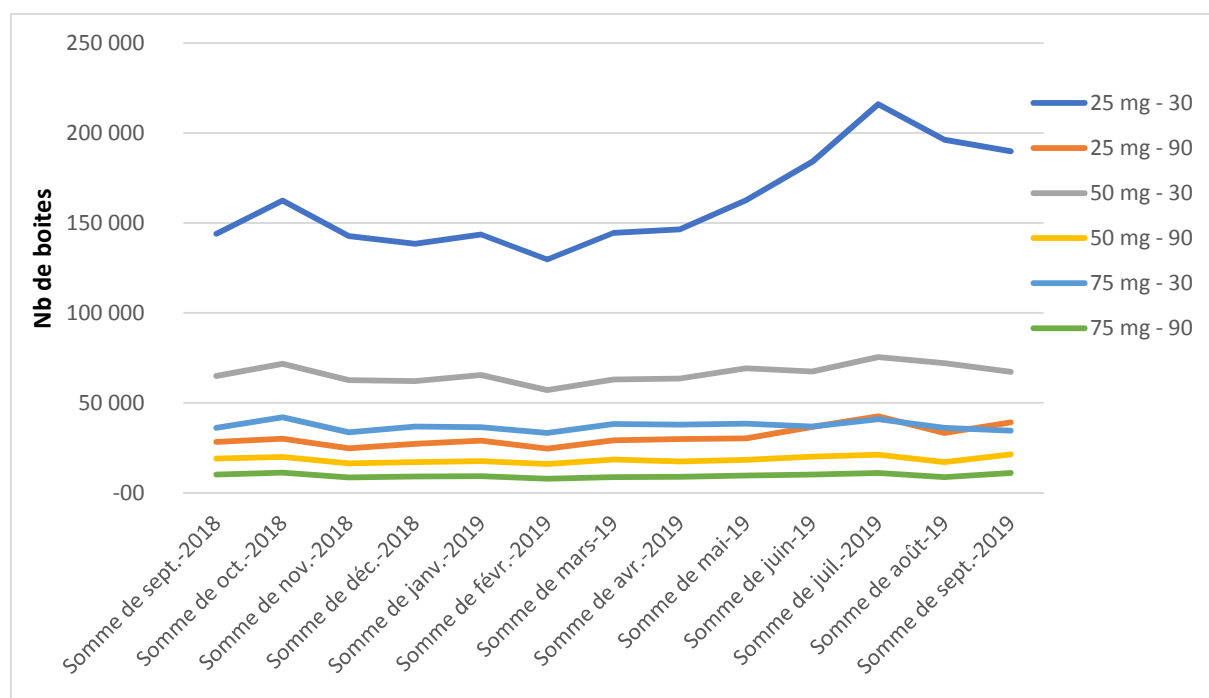




Cette baisse des chiffres de vente d'ACP n'est pas corrélée à un report sur d'autres progestatifs macrodosés comme l'acétate de nomegestrol [NMG] (Lutényl et génériques) et l'acétate de chlormadinone [CHL] (Lutéran et génériques).

On observe d'ailleurs une nette diminution des ventes de lutényl et lutéran après la communication de l'ANSM en février 2019 sur le risque potentiel de méningiome lié à ces deux substances<sup>5</sup>, puis en août 2019 pour lutéran probablement liée aussi à des ruptures de stock successives de ces progestatifs en 2018 et 2019.

### Evolution des ventes (en nombre de boîtes) de spironolactone (Source Openhealth sell-out)



Une augmentation des ventes de spironolactone 25 mg a été observée depuis juin 2019. Or la spironolactone est utilisée pour ses propriétés anti-androgéniques dans l'hirsutisme dans certains pays, surtout aux États-Unis (hors-AMM). Un report partiel de l'utilisation de la cyprotérone vers la spironolactone est donc probable et fait l'objet d'une surveillance spécifique par l'ANSM pour cette spécialité utilisée également en hors AMM.

*A noter, la Société Française d'endocrinologie (SFE) travaille actuellement à la mise à jour des recommandations d'utilisation des traitements dans l'hirsutisme.*

## 2. Procédure de réévaluation européenne sur ACP et méningiomes

La procédure européenne en cours de réévaluation de la balance bénéfique/ risque de l'ACP et ses possibles conséquences sur les AMM françaises ont été discutées. Le suivi par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale, tel que recommandé en France, est considéré comme indispensable par les experts du CST mais ne sera pas forcément adopté par les autres pays Européens

<sup>5</sup> <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Luteran-acetate-de-chlormadinone-et-Lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapportes-Point-d-information>

compte tenu du coût et de l'accès aux soins qui diffèrent d'un pays à un autre, de même que les remboursements des actes d'imagerie.

Les données de ventes européennes antérieures à juillet 2019 confirment que la France était en tête des ventes d'ACP dans l'Union Européenne, avec 40% des ventes d'ACP tous dosages confondus. Ramenées aux 5 pays européens comparables au plan populationnel (Allemagne, Espagne, UK et Italie), 60 % des ventes du dosage à 50 mg concernaient la France en 2018.

A ce jour, les mesures de réduction du risque concernant l'ACP mises en place par l'ANSM restent nationales, aucune recommandation ni modification des RCP/Notices n'a été effectuée par les autres pays dans l'attente de la finalisation de l'arbitrage.

### 3. Suivi des cas de méningiomes déclarés pour l'acétate de cyprotérone, le nomegestrol et la chlormadinone

Nombre de cas rapportés cumulativement dans la base nationale de pharmacovigilance jusqu'au **21 Octobre 2019** (génériques inclus) :

	Nombre total de cas	Nombre total de cas Produit SEUL (non associé actuellement ou dans le passé à Androcur ou génériques)
Androcur et génériques	637	NA
Diane et génériques	43	13
Lutényl et génériques	119	108
Lutéran et génériques	86	75

Une enquête de pharmacovigilance concernant le risque de méningiome sous progestatifs (y compris NMG et CHL) est en cours.

## II. Risque de méningiomes sous chlormadinone et nomegestrol

### 1. Contexte

L'acétate de chlormadinone et l'acétate de nomegestrol sont des dérivés de la progestérone utilisés notamment dans la prise en charge de la ménopause, des troubles menstruels et de l'endométriose.

Des cas de méningiomes, associés à l'utilisation d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomegestrol ont été observés lors de l'utilisation de ces médicaments à des doses thérapeutiques. Des cas de régression de méningiomes ont été rapportés après arrêt du NMG et CHL dans la littérature, ce qui tendrait à démontrer un rôle du médicament dans le développement du méningiome (Champagne et al, Passeri et al, Shimizu et al, Fushimi et al). La plausibilité pharmacologique associée à de rares cas de méningiomes déclarés avec ces deux substances, a conduit l'ANSM à modifier les RCP et

notices du NMG et CHL respectivement en 2017 et 2018, pour inclure le risque de méningiome (sections contre-indication, mise en garde et effets indésirables) bien qu'à ce stade, en l'absence d'étude épidémiologique telle que celle réalisée avec l'ACP, il n'est pas possible de conclure formellement, que les femmes qui utilisent ces médicaments présentent un risque de méningiome plus élevé que celui observé dans la population générale, ni de le quantifier d'une manière générale (dose ou durée d'utilisation). C'est pourquoi, une étude épidémiologique est en cours de réalisation, par les épidémiologistes experts du Groupement d'intérêt scientifique Epi-Phare, afin de déterminer si l'utilisation de ces deux progestatifs est effectivement associée à un sur-risque de développer un méningiome. Les résultats devraient être disponibles fin du premier semestre 2020.

Dans l'attente des résultats de cette étude, devant le risque potentiel de méningiome associé à deux traitements très utilisés dans la prise en charge du THS ou de l'endométriose, l'ANSM a adressé une lettre aux professionnels de santé en février 2019 afin de les informer d'une part, du risque de méningiomes associé à ces traitements et leurs génériques, et, d'autre part, de l'ajout de ce risque au sein des documents d'informations (RCP et notice) de ces médicaments.

## 2. Résultats préliminaires de l'enquête de pharmacovigilance

L'enquête nationale de pharmacovigilance concernant les méningiomes rapportés sous progestatifs et réalisée par le CRPV de Strasbourg sera présentée lors du comité scientifique permanent de pharmacovigilance (CSP) le 19 Novembre 2019. Les résultats préliminaires de cette enquête sur le NMG et la CHL ont été présentés aux membres du CST afin de discuter d'éventuelles recommandations d'utilisation de ces deux spécialités.

Les premiers résultats montrent que les femmes ont été exposées en moyenne pendant 12 ans au progestatif lorsque le méningiome est diagnostiqué. Comme pour l'ACP, on observe une forte utilisation hors-AMM (environ 50% des cas) principalement dans la contraception. Les méningiomes observés sous CHL ou NMG sont principalement de grade I lorsque celui-ci est connu. Ils sont le plus souvent uniques (70%) vs multiples (30%) et principalement situés sur la base du crâne (40%) ou sur la convexité (30%).

Pour rappel, l'enquête de pharmacovigilance sur l'ACP retrouvait les taux suivants : méningiomes multiples (41%) versus uniques (55%) et basal (67%) versus convexité (25%).

Ces résultats semblent correspondre à la pratique clinique en neurochirurgie. Les méningiomes observés chez des femmes exposées à la chlormadinone ou au nomégestrol ne seraient pas tous similaires à ceux observés sous ACP, pour ce qui concerne la taille, la multiplicité, la localisation, la structure et l'évolution. La majorité des méningiomes sous ACP régressent à l'arrêt du traitement sauf dans de rares cas où ils continuent de progresser alors que le traitement a été arrêté (localisation souvent atypique : postérieure, para-sagittale ou convexité postérieure). Les méningiomes sous NMG ou CHL régresseraient moins souvent et/ou partiellement, d'autant plus quand ils sont uniques. Les méningiomes multiples de l'étage antérieur de la base du crâne sous NMG ou CHL répondraient mieux à l'arrêt du traitement, et leurs évolutions seraient similaires à celles observées sous ACP.

Le mécanisme physiopathologique des méningiomes sous progestatifs reposerait sur une sensibilité de ces tumeurs à la progestérone avec un effet de la dose cumulée reçue. Cependant, le mécanisme serait probablement différent entre ACP et NMG/CHL, ces dernières substances amplifieraient la croissance de tumeurs alors que l'ACP serait plutôt promoteur de tumeurs.

Ces trois progestatifs ne semblent pas avoir un rôle physiopathologique similaire dans la survenue des méningiomes.

De plus, un facteur de risque identifié de méningiome étant l'âge, et sachant que l'âge moyen des femmes exposées au NMG ou CHL est d'environ 47 ans, il n'est pour l'instant pas possible de



déterminer le biais induit pas ce facteur de risque dans l'évaluation de la causalité et seules les données en épidémiologie permettraient de le faire. Les résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie sur les progestatifs et méningiomes réalisée par le GIS-EPIPHARE, et dont les résultats seront disponibles fin du 1<sup>er</sup> semestre 2020, permettront de mieux caractériser ce risque.

Au total, à ce stade, bien que le lien entre prise de NMG et/ou CHL et méningiomes ne soit pas formellement démontré en l'absence des résultats de l'étude épidémiologique, la plausibilité pharmacologique, les cas déclarés et la régression possible des méningiomes après arrêt du traitement telle qu'observée dans la pratique neurochirurgicale, sont des arguments en faveur d'un risque de méningiomes associé à l'utilisation de ces deux molécules. La quantification précise de ce sur risque pourra être apportée par les données épidémiologiques à venir.

### 3. Conclusion

Dans l'attente des résultats de l'étude épidémiologique en cours sur les progestatifs et le risque de méningiome, la plausibilité biologique de survenue de méningiome sous ces progestatifs (CHL et NMG) doit inciter à la prudence, à la fois en termes de surveillance pendant le traitement et d'utilisation adéquate de ces médicaments.

Une surveillance par IRM cérébrale pendant le traitement par CHL ou NMG a été discutée.

Dans la mesure où le niveau de preuve actuel ne permet pas encore d'établir formellement si l'utilisation de ces deux progestatifs est associée à un sur-risque de développer un méningiome, le groupe préconise les recommandations suivantes dans l'attente des résultats de l'étude épidémiologique :

- L'IRM cérébrale à l'initiation et régulièrement pendant le traitement n'apparaît pas nécessaire ;
- L'IRM sera réalisée en cas de signes cliniques évocateurs d'un méningiome ;
- L'IRM sera proposée aux patientes traitées pendant plus de 10 ans.

Concernant le hors AMM observé avec la CHL ou le NMG et les indications de traitement, le CNGOF élabore actuellement des recommandations afin de repréciser les indications et durées de traitement adéquates de ces macro-progestatifs. Il a notamment été rappelé qu'ils étaient utilisés lorsqu'une thérapie antigonadotrope (sans estrogène associé) était nécessaire (endométriозe par exemple) ou lorsque la contraception oestro-progestative est contre-indiquée (troubles métaboliques sévères, diabète ancien, risque cardiovasculaire).

Ces recommandations de première intention et notamment de surveillance par imagerie cérébrale seront réévaluées sur la base des conclusions prochaines de l'étude épidémiologique en cours.

### III. Alternatives médicamenteuses à l'ACP dans l'hirsutisme

En France, il n'existe pas de spécialité médicamenteuse disposant d'une AMM dans l'hirsutisme féminin majeur en dehors de l'ACP.

Les chiffres de ventes d'ACP ont considérablement diminué depuis un an suite aux différentes actions de sensibilisation au risque de méningiome. Cette baisse s'est accompagnée d'un report partiel de prescription vers la spironolactone 25 mg. La spironolactone est en effet, un antagoniste de l'aldostérone, ayant des propriétés diurétiques et anti-androgènes. Il est utilisé dans certains pays dans le cadre d'une AMM pour le traitement de l'hirsutisme (Amérique du sud notamment) et également en hors AMM pour cette même indication (Etats-Unis par exemple).

Les doses couramment utilisées dans le traitement de l'hirsutisme sont de 100 mg environ. Or les chiffres de vente français montrent une augmentation uniquement pour le dosage à 25mg. Cette augmentation du plus faible dosage disponible sur le marché est probablement liée à une instauration

récente de ce traitement chez des patientes où une augmentation posologique est attendue à long terme.

La SFE travaille actuellement à la mise à jour des recommandations de traitements dans l'hyperandrogénie. En fonction des traitements préconisés, si la spironolactone est jugée comme étant un traitement alternatif dans l'hirsutisme sévère avec un bénéfice risque favorable, l'ANSM évaluera le cadre réglementaire permettant d'utiliser la spironolactone en France dans cette indication.

#### **IV. Conduite à tenir après le diagnostic d'un méningiome sous ACP/NMG ou CHL quant à la poursuite d'un traitement hormonal**

Pour rappel, les RCP et notices de l'ACP, le NMG et CHL comportent une contre-indication en cas de méningiome ou d'antécédents de méningiomes depuis respectivement 2017 et 2018. **Il est contre-indiqué de ré-administrer un de ces 3 progestatifs chez une patiente avec un méningiome diagnostiqué sous un de ces progestatifs, seul ou en association (pas de substitution entre ACP, NMG ou CHL).**

Pour les autres progestatifs (seuls, en association dans un contraceptif ou un Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause), il n'a pas été noté, à ce stade, de lien avec les méningiomes. Ainsi, après un diagnostic de méningiome sous ACP, NMG ou CHL et arrêt de ces médicaments, le relais par un autre traitement hormonal pourra être envisagé en fonction du bénéfice/risque individuel de chaque patient et de la présence ou non d'alternatives après discussion pluridisciplinaire entre le gynécologue et/ou endocrinologue et le neurochirurgien.

#### **V. Conduite à tenir après le diagnostic d'un méningiome sous ACP/NMG ou CHL quant à un projet de grossesse**

La grossesse est un facteur favorisant la survenue ou la croissance de méningiomes. En effet, l'action combinée de la progestérone et de facteurs de croissance contribuent à la croissance des méningiomes. Ceux-ci sont en général très vascularisés pendant la grossesse et sont donc plus à risque de saignements.

L'effet d'une grossesse sur des méningiomes préexistants consécutifs à un traitement prolongé par ACP, NMG ou CHL, opérés ou non, n'est pas connu.

Une patiente ayant un méningiome connu sous un de ces progestatifs (opéré ou non) et souhaitant être enceinte, devra faire l'objet d'un suivi pluridisciplinaire de sa grossesse : par un gynécologue (en milieu hospitalier de préférence) et par un neurochirurgien et/ou un neuroradiologue.

La réalisation d'une IRM avant le début et pendant la grossesse sera à discuter en fonction de ses antécédents, de la localisation et de la taille du méningiome préexistant, et de l'état clinique de la patiente.

## Conclusions du CSP :

Dans l'attente des résultats de l'étude épidémiologique EIPHARE sur NMG et CHL, le groupe considère qu'à ce stade :

- Il existe un lien plausible entre prise de NMG et/ou CHL et risque de méningiomes. Bien que ce lien ne soit pas formellement démontré en l'absence des résultats de l'étude épidémiologique, la plausibilité pharmacologique, les cas déclarés et la régression possible des méningiomes après arrêt du traitement telle qu'observée dans la pratique neurochirurgicale, sont des arguments en faveur d'un risque de méningiomes associé à l'utilisation de ces deux molécules. La quantification précise de ce sur risque pourra être apportée par les données épidémiologiques à venir.
- La plausibilité de survenue de ces méningiomes sous NMG ou CHL doit inciter à la prudence, à la fois en termes de surveillance pendant le traitement et en termes d'utilisation adéquate de ces médicaments. Pour rappel, les modifications des RCP/notices des spécialités à base de nomégestrol et chlormadinone, ont déjà été effectuées au plan national. Il est fait mention de la possibilité d'un risque de méningiome, d'une contre-indication en cas d'antécédent de méningiome et de la nécessité d'arrêter le traitement en cas de découverte d'un méningiome.
- A ce stade, en l'absence des résultats de l'étude épidémiologique dont l'objectif est de démontrer et de quantifier le sur risque de méningiome lié à l'utilisation de NMG et/ou CHL, le groupe a considéré que les recommandations de surveillance par imagerie cérébrale préconisées pour l'ACP ne s'appliquaient pas en l'état pour ces deux spécialités. Les recommandations de réalisation d'IRM cérébrale suivantes sont proposées jusqu'à ce que les résultats de l'étude en cours soient disponibles:
  - ✓ L'IRM à l'initiation et régulièrement pendant le traitement n'apparaît pas nécessaire,
  - ✓ L'IRM sera réalisée en cas de signes cliniques évocateurs d'un méningiome,
  - ✓ L'IRM sera proposée aux patientes traitées pendant plus de 10 ans.

En fonction des résultats de l'étude épidémiologique, prévus pour le 2<sup>e</sup> semestre 2020, de nouvelles recommandations de surveillance par imagerie cérébrale et de conduite à tenir pourront être établies.

Les résultats de l'enquête de pharmacovigilance permettront de préciser certaines des caractéristiques des méningiomes sous progestatifs (Novembre 2019).

### Références documentaires

- Champagne, P.-O., Passeri, T. & Froelich, S. Combined hormonal influence of cyproterone acetate and nomegestrol acetate on meningioma: a case report. *Acta Neurochirurgica* **161**, 589–592 (2019).
- Fushimi, S. Remarkable regression of right frontal base meningioma with termination of anti-testosterone agent. Case report. *Akitaken Nouseon Igakukai Zasshi* **2**, 91 (2004).
- Passeri, T. *et al.* Involution des méningiomes hormono-induits par l'acétate de nomégestrol (Lutenyl®) à l'arrêt du traitement. Une similitude troublante avec l'acétate de cyprotérone. *Neurochirurgie* **64**, 274 (2018).
- Passeri, T. *et al.* Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients. *Acta Neurochirurgica* (2019) doi:10.1007/s00701-019-03848-x.
- Shimizu, J., Matsumoto, M., Yamazaki, E. & Yasue, M. Spontaneous regression of an asymptomatic meningioma associated with discontinuation of progesterone agonist administration. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* **48**, 227–230 (2008).