

AVIS DE LA COMMISSION

Réunion n°12 du 8 janvier 1997

**ENANTONE LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral
(SC ou IM) à libération prolongée**

Lab. TAKEDA

leuproréline

Liste I

Date de l'AMM : 25 juin 1996

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

**Nouvel examen le 8 janvier, suite aux observations du Laboratoire relatives
à l'avis de la Commission de la Transparence du 20 novembre 1996.**

**I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA
TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Principe actif

Il s'agit d'une spécialité à base d'un analogue de la Gn-RH : la leuproréline

Originalité

Il s'agit d'un nouveau dosage et d'une nouvelle forme galénique d'ENANTONE permettant une administration trimestrielle de la spécialité.

Propriétés pharmacodynamiques

La leuproréline est un nonapeptide de synthèse analogue agoniste de la Gn-RH naturelle (hormone de libération des gonadotrophines).

Les études conduites dans l'espèce humaine comme chez l'animal ont montré, qu'après une stimulation initiale, l'administration prolongée de leuproréline entraîne une inhibition de la sécrétion gonadotrope, supprimant par conséquent, les fonctions testiculaires chez l'homme.

Pharmacocinétique

Après une élévation de la concentration plasmatique de leuproréline pendant les jours qui suivent l'injection, due à une phase de libération rapide du principe actif à partir des microsphères, les taux plasmatiques diminuent et se stabilisent aux environs de 0,2 à 0,4 ng/ ml pendant une période de 3 mois.

Indications thérapeutiques

Traitement du cancer de la prostate avec métastases.

Le dosage ENANTONE LP 3,75 mg a les indications du cancer de la prostate avec métastases, de la puberté précoce, et de l'endométriose en injection mensuelle.

Posologie

Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire qui sera renouvelée tous les trois mois (en pratique toutes les 12 semaines).

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

Code ATC : L02AE02

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
02 : Thérapeutique endocrine
A : Hormones et apparentés
E : Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines
02 : leuproréline

Classement dans la nomenclature ACP

L : Anticancéreux et immunosuppresseurs
C2 : Tumeurs malignes
P3 : Produits hormonaux
P 3.3 : Agonistes de la LH-RH

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

ENANTONE LP 3, 75 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Stratégie thérapeutique recommandée

Une telle forme à libération prolongée, permet de réduire la fréquence des injections sous-cutanées à une injection tous les 3 mois.

Service médical rendu

ENANTONE LP 11,25 mg partage le service médical rendu de ENANTONE LP 3,75 mg dans le traitement du cancer de la prostate avec métastases.

Amélioration du service médical rendu

ENANTONE LP 11,25 mg représente une amélioration du service médical rendu mineure, de niveau IV, en terme de complément de gamme justifié par rapport à ENANTONE LP 3,75 mg.

ENANTONE LP 11,25 mg partage l'amélioration du service médical rendu d'autres analogues de la Gn-RH indiqués dans le cancer de la prostate métastasé qui sont également administrés en une injection tous les 3 mois : ZOLADEX 10, 8 mg, à base de goséréline, et DECAPEPTYL LP 11, 25 mg, à base de triptoréline, qui a reçu récemment un avis favorable de la Commission de la Transparence.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Le conditionnement en boîte unitaire est adapté à la posologie et durée de traitement de l'AMM.

Taux de remboursement : 100 %

AVIS DE LA COMMISSION

Réunion n° 9 du 20 novembre 1996

**ENANTONE LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral
(SC ou IM) à libération prolongée**

Lab. TAKEDA

leuproréline

Liste I

Date des AMM : 25 juin 1996

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif

Il s'agit d'une spécialité à base d'un analogue de la Gn-RH : la leuproréline

Originalité

Il s'agit d'un nouveau dosage et d'une nouvelle forme galénique d'ENANTONE permettant une administration trimestrielle de la spécialité.

Propriétés pharmacodynamiques

La leuproréline est un nanopeptide de synthèse analogue agoniste de la Gn-RH naturelle (hormone de libération des gonadotrophines).

Les études conduites dans l'espèce humaine comme chez l'animal ont montré, qu'après une stimulation initiale, l'administration prolongée de leuproréline entraîne une inhibition de la sécrétion gonadotrope, supprimant par conséquent, les fonctions testiculaires chez l'homme.

Pharmacocinétique

Après une élévation de la concentration plasmatique de leuproréline pendant les jours qui suivent l'injection, due à une phase de libération rapide du principe actif à partir des microsphères, les taux plasmatiques diminuent et se stabilisent aux environs de 0,2 à 0,4 ng/ ml pendant une période de 3 mois.

Indications thérapeutiques

Traitement du cancer de la prostate avec métastases.

Le dosage ENANTONE LP 3,75 mg a les indications du cancer de la prostate avec métastases, de la puberté précoce, et de l'endométriose en injection mensuelle.

Posologie

Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire qui sera renouvelée tous les trois mois (en pratique toutes les 12 semaines).

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

Code ATC : L02AE04

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
02	:	Thérapeutique endocrine
A	:	Hormones et apparentés
E	:	Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines
02	:	leuproréline

Classement dans la nomenclature ACP

L	:	Anticancéreux et immunosuppresseurs
C2	:	Tumeurs malignes
P3	:	Produits hormonaux
P 3.3	:	Agonistes de la LH-RH

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

ENANTONE LP 3, 75 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Stratégie thérapeutique recommandée

Une telle forme à libération prolongée, permet de réduire la fréquence des injections sous-cutanées à une injection tous les 3 mois.

Service médical rendu

ENANTONE LP 11,25 mg partage le service médical rendu de ENANTONE LP 3,75 mg dans le traitement du cancer de la prostate avec métastases.

Amélioration du service médical rendu

ENANTONE LP 11,25 mg représente une amélioration du service médical rendu mineure de niveau IV en terme de complément de gamme justifié par rapport à ENANTONE LP 3,75 mg.

114

ENANTONE LP 11,25 mg partage l'amélioration du service médical rendu d'autres analogues de la Gn-RH indiqués dans le cancer de la prostate qui sont également administrés en une injection tous les 3 mois : ZOLADEX 10, 8 mg, à base de gosérelina, et DECAPTYL LP 11, 25 mg, à base de triptoréline, qui a reçu récemment un avis favorable de la Commission de la Transparence.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Le conditionnement en boîte unitaire est adapté à la posologie et durée de traitement de l'AMM.

Taux de remboursement : 100 %

115

AVIS DE LA COMMISSION

24 avril 2002

ENANTONE LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée
(130 mg poudre en flacon + 2 ml de solution en ampoule)

Laboratoires TAKEDA

leuproréline

Liste I

Date de l'AMM : 25 juin 1996, extension d'indication : 26 février 2002

Inscrite sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités

Motif de la demande : extension d'indication dans le **traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon)**.

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

leuproréline

1.2. Indications thérapeutiques

- Traitement du cancer de la prostate avec métastases.
- Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extra-génitale du stade I au stade IV.

La durée du traitement est limitée à 6 mois. Il est déconseillé d'entreprendre une seconde cure par ce médicament ou un autre analogue de la GnRH.

et, depuis le 26 février 2002 :

- Traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

1.3. Posologie

Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire à renouveler tous les 3 mois dans les indications suivantes :

- traitement du cancer de la prostate avec métastases,
- endométriose.

Une injection par **voie sous-cutanée** à renouveler tous les 3 mois dans l'indication d'une puberté précoce centrale.

Cependant, chez les enfants ayant un poids inférieur à 20 kg, et comme pour ENANTONE LP 3.75 mg, la dose administrée sera la moitié du volume de la suspension reconstituée à partir des microsphères contenues dans un flacon de 2 ml de solvant soit 5,625 mg.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2001)

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
02 : Thérapeutique endocrine
A : Hormones et apparentés
E : Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines

02 : Leuproréline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Analogues de la GnRH par voie injectable :

- triptoréline : DECAPEPTYL L.P. 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable IM
- leuproréline : ENANTONE L.P. 3,75 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM)

Ces deux spécialités doivent être administrées une fois toutes les 4 semaines.

2.2.2. Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement :
ENANTONE L.P. 3,75 mg
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
DECAPEPTYL LP 3 mg
- le dernier produit inscrit :
ENANTONE L.P. 3,75 mg

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une étude non comparative a inclus 44 enfants atteints de puberté précoce (40 filles d'âge moyen 8 ans et 2 mois et 4 garçons d'âge moyen 10 ans et 9 mois, pesant tous plus de 20 kg).

Durée de l'étude : 6 mois, soit 2 injections par voie sous-cutanée.

Critères principaux de jugement : suivi mensuel du taux de LH, d'estradiol et de testostérone.

Critères secondaires : signes cliniques et croissance.

3.1. Efficacité

Critères principaux de jugement :

	moyenne initiale	après 3 mois	après 6 mois
LH plasmatique (UI/l)	1,1 ± 0,9	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2
Estradiolémie (pg/ml)	21,43 ± 12,66	6,78 ± 2,84	6,78 ± 2,16
Testostéronémie (ng/ml)	2,42 ± 0,62	0,19 ± 0,12	0,24 ± 0,24

Signes cliniques après 6 mois :

- Développement des seins : 16 filles ont une diminution, 24 une stabilisation.
- Volume des testicules : il diminue chez 3 garçons, et augmente chez le quatrième en dépit d'une suppression de la LH.
- Pilosité pubienne :
 - filles : 5 diminutions, 34 stabilisations et 1 aggravation,
 - garçons : 2 diminutions et 2 stabilisations.
- Hauteur utérine (échographie) : elle décroît chez 36 filles et augmente de 1 à 5 mm chez les 4 autres.
- Croissance :

	Valeur initiale	après 6 mois
Poids (kg)	31,8 ± 6,9	39,5 ± 7,8
Taille (cm)	134 ± 6,8	138 ± 7,5
Vitesse de croissance (30 enfants) (cm/an)	8,3 ± 1,7	6,6 ± 2,0
Age osseux (ans)	10,5 ± 1,2	10,9 ± 1,1

3.2. Tolérance

Tolérance générale : céphalées (16), douleurs abdominales (10) et vomissements (6).

Tolérance locale : des réactions au point d'injection ont été observées chez 9 enfants à type de douleur (4), d'induration (3), de papules (1), de tuméfaction (1), non précisé (1). Un enfant a arrêté le traitement après l'étude en raison d'une induration puis une tuméfaction importante.

3.3. Conclusion

Le traitement entraîne une suppression des gonadotrophines, et donc des stéroïdes sexuels, se traduisant par une régression du développement pubertaire.

Cette étude est de très courte durée. Il n'y a pas de donnée d'efficacité à long terme sur la prévention d'une petite taille définitive.

4 -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La puberté précoce centrale avérée peut entraîner un handicap.

ENANTONE LP 11,25 mg entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ENANTONE L.P. 11,25 mg dans le traitement de la puberté précoce centrale avérée est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ENANTONE L.P. 11,25 mg apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV en terme d'acceptabilité :

- par rapport aux formes mensuelles (une injection tous les trimestres au lieu d'une injection tous les mois),
- par rapport à DECAPEPTYL L.P. dont l'administration est obligatoirement intramusculaire (la voie sous-cutanée étant adaptée aux enfants).

4.3. Population cible

La puberté précoce centrale est une affection dix fois plus fréquente chez les filles que chez les garçons. Aucune donnée épidémiologique n'est disponible en France sur la prévalence de cette pathologie.

Environ 1 000 à 1 500 enfants seraient traités pour ce motif par les analogues de la GnRH.

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indications thérapeutiques et les posologies de l'A.M.M.

4.4.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription et de délivrance.

4.4.2. Taux de remboursement : 65 %

AVIS DE LA COMMISSION

10 juillet 2002

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 3 ans à compter du 7 septembre 1999 (avis de renouvellement J.O. du 9 octobre 1999)

ENANTONE LP 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (SC ou IM) à libération prolongée
44,15 mg de poudre en flacon + 2 ml de solvant en ampoule (boîte de 1)

Laboratoires TAKEDA

leuproréline

Liste I

Date de l'AMM : 16 août 1988

Rectificatifs : 20 juillet 1990, 23 janvier 1995, 18 février 1997, 28 juillet 1999, 7 avril 2000

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint de la spécialité :

ENANTONE LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée
130 mg poudre en flacon + 2 ml de solution en ampoule (boîte de 1)

renouvellement d'inscription à compter du 6 mars 2000 (avis de renouvellement J.O. du 7 avril 2000)

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

leuproréline

1.2. Indications thérapeutiques

ENANTONE LP 3,75 mg et ENANTONE LP 11,25 mg :

- Traitement du cancer de la prostate avec métastases.
- Traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).
- Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extra-génitale (du stade I au stade IV).

La durée du traitement est limitée à 6 mois.

Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par ENANTONE ou par un autre analogue de la GnRH.

ENANTONE LP 3,75 mg :

- Traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme pré-ménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.
- Traitement pré-opératoire des fibromes utérins :
 - . associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl),
 - . dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale.La durée du traitement est limitée à 3 mois.

1.3. Posologie

ENANTONE LP 3,75 mg :

- Cancer de la prostate

Une injection sous-cutanée qui sera renouvelée toutes les quatre semaines.

- Puberté précoce

Une injection sous-cutanée qui sera renouvelée toutes les quatre semaines (en ce qui concerne les enfants d'un poids inférieur à 20 kg, la dose administrée sera seulement de 1,88 mg soit la moitié du volume de la suspension reconstituée à partir des microcapsules contenues dans un flacon et des 2 ml de solvant).

- Endométriose

Le traitement doit être débuté dans les cinq premiers jours du cycle.

Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire qui sera renouvelée toutes les quatre semaines.

Durée : l'endométriose, quel que soit le stade, sera traitée au maximum durant 6 mois.

- Cancer du sein métastatique

Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire qui sera renouvelée toutes les quatre semaines.

- Traitement pré-opératoire des fibromes utérins

Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire qui sera renouvelée toutes les quatre semaines.

Durée : le traitement sera limité à 3 mois.

ENANTONE LP 11,25 mg :

Une injection sous-cutanée ou intra- musculaire à renouveler tous les 3 mois dans les indications suivantes :

- * traitement du cancer de la prostate avec métastases;
- * endométriose.

Une injection par voie sous-cutanée à renouveler tous les 3 mois dans l'indication d'une puberté précoce centrale.

Cependant, chez les enfants ayant un poids inférieur à 20 kg, et comme pour ENANTONE LP 3.75 mg, la dose administrée sera la moitié du volume de la suspension reconstituée à partir des microsphères contenues dans un flacon de 2 ml de solvant soit 5,625 mg.

<p style="text-align: center;">2 - RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION</p>
--

ENANTONE LP 3,75 mg :

Avis de la Commission du 9 novembre 1988

ENANTONE est une forme d'administration prolongée qui permet une seule injection sous cutanée toutes les quatre semaines.

Par ce mode d'administration il est directement comparable au DECAPEPTYL 3,75 mg et au ZOLADEX. Par rapport à ce dernier produit il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu en terme de commodité d'emploi.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

Avis de la Commission du 23 janvier 1991
(extension d'indication thérapeutique à l'endométriose)

Par rapport à DANATROL, l'efficacité est du même ordre ; en terme de tolérance, ENANTONE représente un bénéfice évident du fait qu'il ne produit ni effets virilisants ni altérations métaboliques.

Par rapport à DECAPEPTYL 3,75 mg injectable, il y a possibilité d'une meilleure acceptabilité du fait de l'injection possible par voie sous-cutanée moins douloureuse que par voie intra-musculaire.

Par rapport à SYNAREL endonasal récemment examiné, de même que DECAPEPTYL 3,75 mg injectable, ENANTONE LP 3,75 mg injectable constitue une alternative intéressante permettant de moduler les prescriptions en fonction des circonstances individuelles.

Afin d'éviter un usage extensif des analogues de la LHRH dans le traitement de l'endométriose, la Commission souhaite que des recommandations soient faites pour une utilisation préférentielle de ces produits aux stades III et IV de l'affection.

Par ailleurs ainsi que le précise l'AMM le traitement ne doit pas excéder 6 mois.

Cette limitation est importante en raison de la perte osseuse due à la suppression de l'hormone gonadique qui constitue un facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose.

Avis de la Commission du 1^{er} avril 1992

Il est signalé à la commission que la CANAM procède à une enquête sur des analogues de la LHRH dont ENANTONE LP 3,75 mg. Cette enquête porte sur les prescriptions de ces produits dans le traitement de pathologies non cancéreuses, chez la femme.

Sursis à statuer en l'attente des résultats de cette enquête.

Avis de la Commission du 27 mai 1992

La Commission prend connaissance des résultats de l'enquête de la CANAM, menée pendant 3 mois, sur 242 dossiers comportant la prescription de l'un des trois analogues de la LHRH suivants dans la pathologie non cancéreuse de la femme :

DECAPEPTYL 3,75 mg ; ENANTONE ; SYNAREL

L'enquête fait apparaître que la prescription dans cette pathologie non cancéreuse a concerné le traitement de l'endométriose, du fibrome utérin, de la pathologie ovarienne kystique.

Par ailleurs, sur un plan général, selon les panels disponibles, ENANTONE est prescrit dans environ 92,4% des cas dans les indications thérapeutiques autorisées, dont 76,7% dans le cancer de la prostate et 15,7% dans l'endométriose. Les autres prescriptions concernent en particulier le traitement des fibromes et kystes ovariens.

Dans l'endométriose, quel que soit le stade, la durée de traitement est au maximum de 6 mois, en raison des risques encourus sur le plan osseux.

Or l'enquête réalisée par la CANAM fait apparaître pour ENANTONE LP une durée supérieure à 6 mois dans 63,6% des cas.

Pour des raisons de santé publique, il est indispensable que le laboratoire prenne toutes dispositions pour que soit respecté le délai maximum de 6 mois de traitement de l'endométriose.

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 17 novembre 1993

Conformément à la remarque faite le 27 mai et à l'AMM, l'information médicale fait état d'une durée maximale de 6 mois pour le traitement de l'endométriose.

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 28 juin 1995

(extension d'indication thérapeutique aux pubertés précoces)

Par rapport à DECAPEPTYL 3,75 mg administré par voie intra-musculaire, ENANTONE présente l'intérêt de pouvoir être injecté par voie sous-cutanée. Cette voie d'administration est particulièrement bien adaptée chez l'enfant.

En conséquence, par rapport à DECAPEPTYL 3,75 mg, ENANTONE représente donc une amélioration du service médical rendu mineure de type IV, en terme d'acceptabilité.

Avis de la Commission du 18 juin 1997 et 22 octobre 1997

(extension d'indication thérapeutique dans le traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme pré-ménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire)

ENANTONE LP 3,75 mg, microcapsules et solution pour usage parentéral n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au ZOLADEX 3,6 mg implant injectable sous-cutanée dans l'indication du cancer du sein métastatique.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme pré-ménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.

Avis de la Commission du 7 juillet 1999

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications, aux posologies de l'AMM et dans le respect de la stratégie thérapeutique recommandée en ce qui concerne le traitement de l'endométriose.

Avis de la Commission du 6 octobre 1999

(extension d'indication dans le traitement préopératoire des fibromes utérins :

- associés à une anémie (taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl
- dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale,

La durée de traitement est limitée à trois mois.)

Dans la stratégie thérapeutique du traitement préopératoire des fibromes utérins :

- ENANTONE LP 3,75 mg apporte une amélioration du service médical rendu modeste, de niveau III, dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire (myomectomies endoscopiques).
- En ce qui concerne l'anémie, seule une comparaison ENANTONE+ fer versus progestatif + fer, chez des patientes anémiées, permettrait de conclure.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Lors de la réinscription de la spécialité, la Commission souhaiterait obtenir des données pharmaco-épidémiologiques sur le respect de la stratégie thérapeutique recommandée.

ENANTONE LP 11,25 mg :

Avis de la Commission du 20 novembre 1996 et du 8 janvier 1997

ENANTONE LP 11,25 mg représente une amélioration du service médical rendu mineure de niveau IV en terme de complément de gamme justifié par rapport à ENANTONE LP 3,75 mg.

ENANTONE LP 11, 25 mg partage l'amélioration du service médical rendu d'autres analogues de la Gn-RH indiqués dans le cancer de la prostate qui sont également administrés en une injection tous les 3 mois : ZOLADEX 10,8 mg, à base de goséréline, et DECAPEPTYL LP 11,25 mg, à base de triptoréline, qui a reçu récemment un avis favorable de la Commission de la Transparence.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Avis de la Commission du 17 mars 1999

(extension d'indication dans le traitement de l'endométriose à localisation génitale et extra-génitale du stade I au stade IV)

Compte tenu des niveaux variables de sévérité de l'endométriose et des alternatives thérapeutiques disponibles, la Commission de la Transparence, s'interroge sur le périmètre du remboursement des analogues de la Gn-RH dans cette indication.

En conséquence, elle souhaite obtenir des informations complémentaires auprès d'un groupe de travail concernant la stratégie thérapeutique du traitement de l'endométriose. La Commission de la Transparence émet donc un sursis à statuer en ce qui concerne l'inscription d'ENANTONE LP 11,25 mg sur la liste des médicaments remboursables et sur

la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication du traitement de l'endométriose à localisation génitale et extra-génitale du stade I au stade IV.

Avis de la Commission du 7 juillet 1999

ENANTONE LP 11.25 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le traitement de l'endométriose à localisation génitale et extra-génitale du stade I au stade IV.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement de l'endométriose à localisation génitale et extra-génitale du stade I au stade IV, à la posologie de l'AMM et dans le respect de la stratégie thérapeutique recommandée.

Avis de la Commission du 17 novembre 1999

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Avis de la Commission du 24 avril 2002

(extension d'indication dans le traitement de la puberté précoce centrale avérée avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon)

ENANTONE LP 11,25 mg apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV en terme d'acceptabilité :

- par rapport aux formes mensuelles (une injection tous les trimestres au lieu d'une injection tous les mois)
- par rapport à DECAPEPTYL LP dont l'administration est obligatoirement intramusculaire (la voie sous-cutanée étant adaptée aux enfants).

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indications thérapeutiques et les posologies de l'AMM.

3- MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2001)

- le premier en nombre de journées de traitement :
ENANTONE L.P. 3,75 mg
- le plus économique en coût de traitement :
DECAPEPTYL LP 3 mg
- le dernier inscrit :
ENANTONE L.P. 3,75 mg

ENANTONE LP 11,25 mg :

- Analogues de la GnRH administrés par voie injectable indiqués les indications communes : le cancer de la prostate, l'endométriose
- le premier en nombre de journées de traitement :
ENANTONE L.P. 11,25 mg
- le plus économique en coût de traitement :
ENANTONE L.P. 11,25 mg
- le dernier inscrit :
ENANTONE L.P. 11,25 mg

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Traitement du cancer de la prostate : antiandrogènes, estrogènes et phosphate d'estrémustine.

Traitement de l'endométriose : autres antigonadotropes tels que des progestatifs, le danazol.

Traitement du cancer du sein : l'ensemble des médicaments indiqués dans le cancer du sein métastatique.

4 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude clinique susceptible de modifier l'avis de la Commission.

5 -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

Hommes :

Traitement du cancer de la prostate métastasé.

L'affection concernée engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complication.

ENANTONE LP 3,75 mg et ENANTONE LP 11,25 mg entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

Femmes :

- Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV)

L'endométriose peut entraîner un handicap ou une dégradation de la qualité de vie.

ENANTONE LP 3,75 mg ET ENANTONE LP 11,25 mg entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention, le traitement endoscopique étant utilisé en première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

- Traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme pré-ménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire

L'affection concernée engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complication.

ENANTONE LP 3,75 mg entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

- Traitement pré-opératoire des fibromes utérins :

L'affection concernée par cette spécialité ne présente pas de caractère de gravité.

ENANTONE LP 3,75 mg entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Cette spécialité est un médicament de recours.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

Enfants :

- Traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 8 ans pour les filles, avant 10 ans pour les garçons).

Cette affection peut entraîner un handicap ou une dégradation de la qualité de vie.

ENANTONE LP 3,75 mg ET ENANTONE LP 11,25 mg entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

Le service médical rendu par ENANTONE est important.

5.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications thérapeutiques et aux posologies de l'A.M.M.

5.2.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription et de délivrance.

5.2.2. Taux de remboursement : 65 %

AVIS DE LA COMMISSION

2 juin 2004

ENANTONE LP 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C. ou I.M.) à libération prolongée.

ENANTONE LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (S.C. ou I.M.) à libération prolongée.

Boîte de 1 (1 flacon + 1 ampoule)

Laboratoires TAKEDA

leuproréline

Liste I

ENANTONE LP 3,75 mg

Date de l'AMM : 16 août 1988 (indiqué dans le cancer de la prostate),
modifiée le :

- 20 juillet 1990 (extension d'indication dans l'endométriose),
- 30 décembre 2003 (extension de la durée de traitement à 1 an au lieu de 6 mois dans l'endométriose, à condition d'associer une hormonothérapie de substitution à partir du 3ème mois)

ENANTONE LP 11,25 mg

Date de l'AMM : 25 juin 1996 (indiqué dans le cancer de la prostate),
modifiée le :

- 3 décembre 1998 (extension d'indication dans l'endométriose),
- 30 décembre 2003 (extension de la durée de traitement à 1 an au lieu de 6 mois dans l'endométriose, à condition d'associer une hormonothérapie de substitution à partir du 3ème mois)

Caractéristiques de la demande :

Modification des conditions d'inscription Sécurité Sociale et collectivités suite aux modifications des R.C.P. (extension de la durée de traitement à 1 an au lieu de 6 mois, dans l'endométriose, à condition d'associer une hormonothérapie de substitution à partir du 3è mois).

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

leuproréline

1.2. Originalité

La leuproréline est le premier analogue de la GnRH à bénéficier, dans l'endométriose, d'une extension de la durée de traitement à 1 an au lieu de 6 mois à condition d'associer une hormonothérapie de substitution à partir du 3ème mois.

1.3. Indication

ENANTONE LP 3,75 mg et ENANTONE LP 11,25 mg

- Traitement du cancer de la prostate avec métastases.
- Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extra génitale (du stade I au stade IV)
L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus.
Durée du traitement : cf. Posologie.
- Traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

ENANTONE LP 3,75 mg

- Traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme pré-ménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.
- Traitement pré-opératoire des fibromes utérins :
 - associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl),
 - dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale.
La durée du traitement est limitée à 3 mois.

1.4. Posologie (dans l'endométriose)

ENANTONE LP 3,75 mg

Le traitement doit être débuté dans les cinq premiers jours du cycle.

Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire qui sera renouvelée toutes les quatre semaines.

ENANTONE LP 11,25 mg

Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire à renouveler tous les 3 mois.

Durée : l'endométriose, quel que soit le stade, sera traitée au maximum durant 6 mois.

Toutefois, dans les cas associés à une symptomatologie pelvienne chronique et en l'absence de désir immédiat de grossesse, la durée de traitement peut être portée à un an en associant Enantone à une hormonothérapie de substitution à partir du 3ème mois.

Le schéma thérapeutique validé est : Enantone en association avec du valérate d'œstradiol micronisé 2 mg par jour administré par voie orale et de la promégestone 0.5 mg par jour administré par voie orale.

Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par Enantone ou par un autre analogue de la GnRH.

Cf. R.C.P. concernant les autres indications.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
02	:	Thérapeutique endocrine
A	:	Hormones et apparentés
E	:	Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines
02	:	Leuproréline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Aucun autre analogue de la GnRH n'est indiqué pour une durée de traitement de 1 an dans l'endométriose, en association à une hormonothérapie de substitution à partir du 3ème mois.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Deux autres analogues de la GnRH ont l'indication endométriose avec une durée de traitement limitée à 6 mois :

- la triptoréline (DECAPEPTYL LP 3 mg et DECAPEPTYL LP 11,25 mg),
- la nafareline (SYNAREL 0,2 mg par dose en solution endonasale)

La nécessité d'associer une hormonothérapie de substitution n'est pas mentionnée dans le R.C.P. de ces spécialités.

Certains progestatifs peuvent être prescrits. Le danazol n'est plus utilisé.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études cliniques multicentriques ont été déposées. Seule l'étude TAP II 95 012 associe la leuproréline à l'hormonothérapie de substitution préconisée dans le R.C.P. : valérate d'œstradiol 2 mg et promégestone 0.5 mg par jour administrés par voie orale.¹

Dans l'étude M92 878, la leuproréline LP 3,75 mg a été comparée selon les groupes, à l'association leuproréline LP 3,75 mg + acétate de noréthindrone 5 mg ± oestrogènes conjugués équinés à différentes doses (0,625 mg ou 1,25 mg).

Dans l'étude M97 777, l'association leuproréline LP 3,75 mg + acétate de noréthindrone 5 mg a été comparée indirectement aux résultats obtenus chez les patientes sous leuproréline LP 3,75 mg dans l'étude précédente.

Ces deux dernières études n'ont pas été retenues, l'hormonothérapie de substitution n'étant pas celle préconisée par le R.C.P.

¹ Le concept de l'hormonothérapie de substitution a été proposé pour permettre de diminuer la perte osseuse liée à l'hypoestrogénie, à l'origine de la limitation de la durée de traitement à 6 mois.

3.1. étude TAP II 95 012 :

L'objectif de cette étude française, randomisée, en double aveugle, était d'évaluer et comparer l'efficacité clinique et la tolérance osseuse de 2 modalités d'hormonothérapie de substitution associées, dans les 2 cas, à la leuproréline LP 3,75 mg, chez des patientes ayant une endométriose sévère de stade III ou IV selon la classification AFSr (Score de l'American Fertility Society, revised in 1996), consultant pour douleurs pelviennes, dans le cas où un traitement prolongé (1 an) pouvait s'avérer nécessaire, en l'absence de désir de grossesse pendant cette période.

Les traitements attribués étaient :

Groupe I : leuproréline LP 3,75 mg, une injection sous-cutanée tous les mois pendant douze mois

+ dès le troisième mois de traitement : promégestone (0,5 mg par jour par voie orale), et placebo d'estradiol

Groupe II : leuproréline LP 3,75 mg, une injection sous-cutanée tous les mois pendant douze mois

+ dès le troisième mois de traitement : promégestone, (0,5 mg par jour par voie orale), et estradiol (2 mg/j par voie orale).

La Commission regrette l'absence de données issues d'un troisième groupe de patientes traitées par leuproréline LP 3,75 mg seulement, pendant les 6 premiers mois.

Les critères de jugement principaux étaient :

- l'évolution de la densité minérale osseuse après 1 an de traitement
- l'évolution de l'intensité des douleurs pelviennes spontanées après 1 an de traitement, évaluée sur une échelle verbale en 4 points côtés de 0 (absent) à 3 (sévere).

Résultats :

Trente-neuf patientes ont été incluses dans chaque groupe. En moyenne, à l'inclusion, elles étaient âgées de 33 ans, avaient un BMI à 22 kg/m² et leur endométriose était diagnostiquée depuis environ 3 ans. Dans le groupe I, 23 patientes avaient une endométriose classée IV selon l'AFSr et 12 patientes avaient une parité ≥ 1 . Dans le groupe II, 25 patientes avaient une endométriose classée IV et 16 patientes avaient une parité ≥ 1 . Les 2 groupes étaient comparables à l'inclusion.

Résultats sur la densité minérale osseuse :

variation absolue (g/cm ²) et relative (%) de la densité minérale osseuse totale par rapport à la valeur initiale (site L2-L4):	Après 6 mois de traitement	Après 12 mois de traitement
Groupe I : leuproréline + promégestone	- 0,041 \pm 0,03 (n=34) soit - 3,9 %	- 0,064 \pm 0,04 (n=30) soit - 6,1 %

Groupe II : leuproréline + promégestone + estradiol	- 0,018 ± 0,03 (n=30) soit - 1,5 %	- 0,021 ± 0,03 (n=31) soit - 1,9 %
p entre les groupes	<0,002	<0,0001

La perte osseuse a été significativement moins importante dans le groupe traité par leuproréline associée au protocole d'hormonothérapie de substitution préconisé dans le R.C.P., après 1 an de traitement.

A noter que la perte osseuse s'est accrue entre le 6^e et le 12^e mois de traitement dans le groupe traité par leuproréline + promégestone, alors qu'elle a peu changé dans le groupe traité par leuproréline + promégestone + estradiol.

Pour information, l'étude M92-878 comportait un groupe de patientes traitées par leuproréline 3,75 mg seule pendant un an. La variation relative de densité minérale osseuse a été de -3,2 % (n=41) après 6 mois de traitement, et de - 6,3 % (n=29) après 1 an de traitement.

Résultats sur les douleurs pelviennes :

Douleurs pelviennes spontanées	Valeurs initiales	Après 6 mois de traitement	Après 12 mois de traitement
GRUPE I	2,08±0,81 (n=39)	0,61±0,87 (n=36)	0,28±0,53 (n=29)
GRUPE II	2,08±0,84 (n=39)	0,54±0,85 (n=35)	0,50±0,84 (n=32)
P	NS	NS	NS

Il n'a pas été noté de différence d'efficacité entre les groupes de traitement sur la douleur pelvienne.

Tolérance :

Les médecins (n=50 - 82,0 %) et les patientes (n=45 - 73,8 %) ont majoritairement jugé la tolérance bonne, dans les 2 groupes, sur une échelle verbale en 3 points.

Au moins 1 événement indésirable a été rapporté par 38 des 39 patientes de chaque groupe. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des bouffées de chaleur et des céphalées, sans différence entre les groupes.

Selon le RCP, des métrorragies sont aussi fréquemment rapportées.

3.2. Etude de Surrey

Une étude (Surrey et al. Obstet. Gynecol. 2002 ;99 :709-19) dont l'objectif était d'évaluer l'évolution des signes d'endométriose et de la densité minérale osseuse, jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement, a porté sur 123 patientes ayant été traitées pendant 1 an par acétate de leuprolide \pm hormonothérapie de substitution (noréthindrone et estrogènes conjugués équins).

A noter que l'hormonothérapie de substitution attribuée dans cette étude n'est pas celle préconisée par le R.C.P et que l'acétate de leuprolide un sel de leuproréline.

Ne disposant que de comparaisons avant/après traitement, la Commission de la Transparence ne retient pas les conclusions de cette étude.

3.3. Conclusion

La Commission ne dispose pas de donnée clinique concernant la leuproréline LP 11,25 mg associée au protocole d'hormonothérapie de substitution préconisé dans le R.C.P., dans l'endométriose.

La commission ne dispose que d'une étude clinique (TAP II 95 012) avec la leuproréline LP 3,75 mg associée au protocole d'hormonothérapie de substitution préconisé dans le R.C.P., dans l'endométriose.

3.3.1 Efficacité

Dans l'étude TAP II 95 012, la perte osseuse a été significativement moins importante dans le groupe de patientes traitées par leuproréline associée à une hormonothérapie de substitution selon le protocole préconisé par le R.C.P., après 1 an de traitement que chez les patientes dont l'hormonothérapie s'est limitée à un traitement par promégestone.

3.3.2 Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des bouffées de chaleur et des céphalalgies, sans différence entre les groupes.

Les médecins et les patientes ont majoritairement jugé la tolérance bonne.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'endométriose peut entraîner un handicap (infertilité) ou une dégradation de la qualité de vie (douleur).

ENANTONE LP entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans l'endométriose, en association à une hormonothérapie de substitution est important.

ENANTONE LP est un médicament de première intention, après la chirurgie.

Il existe des alternatives thérapeutiques (progestatifs), en dehors de la chirurgie.

Le niveau du service médical rendu par cette spécialité, avec la possibilité de traiter pendant 1 an en association avec une hormonothérapie de substitution, est **important** dans trois situations :

- Adénomyose douloureuse, notamment chez les femmes de plus de 45 ans,
- Endométriose douloureuse de stade III ou IV selon la classification AFSr, avec des lésions génitales ou extra-génitales n'étant pas accessibles au traitement chirurgical,
- Récidives d'endométriose douloureuse chez des femmes déjà multi-opérées, ou refusant une intervention chirurgicale ou ayant une contre-indication à la chirurgie.

En dehors de ces trois situations, le niveau de service médicale rendu par cette spécialité, avec la possibilité de traiter pendant 1 an en association avec une hormonothérapie de substitution, est **insuffisant**, du fait de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Enantone® L.P. 3,75 mg et Enantone® L.P. 11,25 mg, avec la possibilité de traiter pendant 1 an en association avec une hormonothérapie de substitution, n'apportent pas d'ASMR (niveau V) par rapport à ENANTONE LP seul administré pendant une durée de 6 mois.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans l'endométriose symptomatique (douloureuse), en dehors des endométrioses de stades I et II selon la classification de l'AFSr :

- Avant intervention chirurgicale, une hormonothérapie de substitution associée à ENANTONE LP n'a pas de raison d'être puisque le traitement est généralement de courte durée (inférieure ou égale à 3 mois).

- Après intervention chirurgicale, un traitement médicamenteux, notamment un analogue de la GnRH dont la durée de traitement est limitée à 6 mois, peut être prescrit. Certains progestatifs peuvent aussi être prescrits.

Parmi les analogues de la GnRH, ENANTONE LP peut être prescrit jusqu'à 1 an, en association à une hormonothérapie de substitution, particulièrement dans les situations suivantes :

- Adénomyose douloureuse, notamment chez les femmes de plus de 45 ans,
- Endométriose douloureuse de stade III ou IV selon la classification de l'AFSr, avec des lésions génitales ou extra-génitales n'étant pas accessibles au traitement chirurgical,
- Récidives d'endométriose douloureuse chez des femmes déjà multi-opérées, ou refusant une intervention chirurgicale ou ayant une contre-indication à la chirurgie.

L'hormonothérapie de substitution devra être associée à ENANTONE LP à partir du troisième mois de traitement, en l'absence de désir immédiat de grossesse et particulièrement chez les femmes ayant des bouffées de chaleur sous ENANTONE LP seul ou ayant des facteurs de risque d'ostéopénie.

4.4. Population cible

Prévalence de l'endométriose :

Toutes formes confondues, la prévalence de l'endométriose chez les femmes non ménopausées serait de 1% à 15% [Houston, 1987 ;Barlow, 1993; Lu, 1995], soit 124 000 à 1,2 million de femmes.

Toutes les femmes atteintes d'endométriose ne relèvent pas d'un traitement par analogue de la GnRH et le nombre de femmes concernées est difficile à estimer, du fait du manque de données épidémiologiques dans ce domaine.

En l'absence d'étude épidémiologique française, les seules données chiffrées disponibles permettant d'évaluer la population cible sont celles du Dorema (IMS DOREMA, données au cumul mobile 12 mois de février 2004). Ces données permettent d'estimer le nombre de diagnostics d'endométriose tous stades confondus traités médicalement à 52 000 par an (maladie N80, code et libellé des diagnostics correspondant à la 10^{ème} révision de la classification internationale des maladies de l'OMS).

Au sein de la classe des agonistes de la GnRH, d'après IMS-DOREMA, 13 000 prescriptions par an, sur un total de 171 000, sont relatives à un diagnostic d'endométriose, soit 7,6 % du total des prescriptions d'agonistes de la GnRH. Avec l'hypothèse qu'une prescription correspond à une patiente, le nombre de femmes traitées pour endométriose par un analogue de la GnRH serait approximativement de 13 000.

Population pour laquelle le SMR est important :

ENANTONE LP, avec la possibilité de traiter pendant 1 an en association avec une hormonothérapie de substitution, apporte un SMR important dans la seule population des femmes ayant :

- Adénomyose douloureuse, notamment chez les femmes de plus de 45 ans,
- Endométriose douloureuse de stade III ou IV selon la classification de l'AFSr, avec des lésions génitales ou extra-génitales n'étant pas accessibles au traitement chirurgical,
- Récidives d'endométriose douloureuse chez des femmes déjà multi-opérées, ou refusant une intervention chirurgicale ou ayant une contre-indication à la chirurgie.

Du fait de l'absence de données épidémiologiques, la quantification de la population cible d'ENANTONE LP repose sur l'expérience des experts. Ceux-ci estiment que 25 % des femmes traitées pour endométriose par un analogue de la GnRH pourraient bénéficier d'un an de traitement à condition d'associer une hormonothérapie de substitution à partir du 3^e mois.

Sur ces bases, la population cible d'ENANTONE LP, pour cette modification de R.C.P., est de l'ordre de 3 000 femmes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis **favorable** au maintien de l'inscription d'ENANTONE LP sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, dans l'endométriose, avec la possibilité de traiter pendant 1 an en association avec une hormonothérapie de substitution, les femmes ayant :

- Adénomyose douloureuse, notamment chez les femmes de plus de 45 ans,
- Endométriose douloureuse de stade III ou IV selon la classification de l'AFSr, avec des lésions génitales ou extra-génitales n'étant pas accessibles au traitement chirurgical,
- Récidives d'endométriose douloureuse chez des femmes déjà multi-opérées, ou refusant une intervention chirurgicale ou ayant une contre-indication à la chirurgie.

Avis **défavorable**, chez les autres femmes, à la modification d'inscription d'ENANTONE LP sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, dans l'endométriose, pour la possibilité de traiter pendant 1 an en association avec une hormonothérapie de substitution.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté à la posologie.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2007

ENANTONE LP 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (SC ou IM) à libération prolongée – CIP 375 752-5

ENANTONE LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée (CIP 375 753-1)

Laboratoires TAKEDA

leuproréline

Date de l'AMM : 25/06/1998 (dosage à 11,25 mg) et 16 /08/1988 (dosage à 3,75 mg)
Rectificatif AMM du 28/09/2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « traitement du cancer de la prostate **localement avancé** ».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

I CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Leuproréline

1.2. Indications

Pour le dosage à 11,25 mg :

- Traitement du cancer de la prostate **localement avancé** ou métastatique.
- Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extra-génitale (du stade I au stade IV).
L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus.
Durée du traitement : cf. RCP
- Traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

Pour le dosage à 3,75 mg :

- Traitement du cancer de la prostate **localement avancé** ou métastatique.
- Traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).
- Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extra-génitale (du stade I au stade IV).
L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus.
Durée du traitement : cf. RCP
- Traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme pré-ménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.
- Traitement préopératoire des fibromes utérins :
 - associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl),
 - dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginaleLa durée du traitement est limitée à 3 mois.

1.3. Posologie

Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique :

Une injection sous cutanée qui sera renouvelée toutes les quatre semaines (dosage à 3,75 mg).

Une injection sous-cutanée ou intramusculaire à renouveler tous les 3 mois (dosage à 11,25 mg)

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs

L02 : Thérapeutique endocrine

L02A : Hormones et apparentés

L02AE : Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines

L02AE02 leuproréline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Ce sont les analogues de la GnRH indiqués dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé :

Goséréline :

- ZOLADEX 10,8 mg, implant en seringue pré remplie pour voie sous-cutanée

- ZOLADEX 3,6 mg, implant en seringue pré remplie pour voie sous-cutanée

Indiqués dans le traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3 - T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).

Leuproréline :

- ELIGARD 22,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable

- ELIGARD 7,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Indiqués dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé.

Triptoréline :

- GONAPEPTYL 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringues pré-remplies

Indiqués dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant avancé.

- DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM), forme à libération prolongée sur 3 mois

- DECAPEPTYL L.P. 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) forme à libération prolongée sur 28 jours

Indiqués dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les anti-androgènes et les cytotoxiques indiqués dans le cancer de la prostate à un stade avancé.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier a comporté 2 études :

- une étude (Abou, 1997) ouverte randomisée versus triptoréline ayant évalué la réduction de la concentration sérique de testostérone chez des patients ayant un cancer de la prostate métastatique. Cette étude n'a inclus que des patients au stade métastatique, indication non concernée par celle à évaluer (stade localement avancé). Elle ne sera donc pas développée dans ce document.

- étude comparative de deux formulations d'Enantone LP : 3,75 mg administré mensuellement et 11,25 mg administré trimestriellement chez patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.

3.1. Efficacité

Etude¹ de phase II, ouverte randomisée (ratio 2 :1) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de deux posologies d'Enantone LP, 3,75 mg administré par voie sous cutanée une fois par mois et 11,25 mg administré par voie sous-cutanée tous les trois mois, chez 237 patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. La durée totale de traitement a été de neuf mois.

Le critère principal était la réduction des concentrations de testostérone au cours de la période de traitement.

Critères secondaires : taux de PSA, réponse tumorale et tolérance.

Résultats :

Le stade localement avancé représentait 43% des cas.

Après un mois de traitement, les concentrations sériques moyennes de testostérone ont été inférieures à celles correspondant à une castration (< 50 ng/dL) et se sont maintenues tout le long de la période de traitement.

A 9 mois, les concentrations de PSA ont été inférieures ou égales à 4 ng/ml (limite du taux de PSA habituellement considéré comme normale 4 ng/ml) chez 65% des patients du groupe traité tous les mois et chez 66% des patients traités tous les trois mois.

Une réponse tumorale complète a été observée chez 4 patients du groupe traité tous les mois et chez 9 patients traités tous les trois mois.

3.2. Tolérance

Les principaux effets indésirables recensés sous traitement par les deux formes d'Enantone ont été des signes en rapport avec une privation androgénique, notamment une impuissance et des bouffées de chaleur.

¹ Wechsel HW, Zerbib M, Pagano F, Coptcoat MJ. Randomized open labelled comparative study of the efficacy, safety and tolerability of leuprorelin acetate 1M and 3M depot in patients with advanced prostatic cancer. Eur Urol. 1996;30 Suppl 1:7-14; discussion 19-21

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance d'Enantone ont été évaluées dans une étude de phase II, ouverte randomisée ayant inclus 237 patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Deux posologies d'Enantone LP ont été comparées : 3,75 mg administré par voie sous cutanée une fois par mois et 11,25 mg administré par voie sous-cutanée tous les trois mois. La durée totale de traitement a été de neuf mois.

Après un mois de traitement, les concentrations sériques moyennes de testostérone ont été inférieures à celles correspondant à une castration (< 50 ng/dL) et se sont maintenues tout le long de la période de traitement.

A 9 mois, les concentrations de PSA ont été inférieures ou égales à 4 ng/ml (limite du taux de PSA habituellement considérée comme normale 4 ng/ml) chez 65% des patients du groupe traité tous les mois et chez 66% des patients les trois mois.

Les principaux effets indésirables recensés sous traitement par les deux formes d'Enantone ont été des signes en rapport avec une privation androgénique notamment une impuissance et des bouffées de chaleur.

On ne dispose pas d'étude ayant comparé la leuproréline (ENANTONE) à un autre agoniste de la GnRH dans la prise en charge de ces patients.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer de la prostate engage le pronostic vital ;
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Ces spécialités sont des médicaments de première intention ;
Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ;

Intérêt de Santé Public Attendu :

Le cancer de la prostate est une situation clinique grave et fréquente qui constitue un fardeau de santé publique important. Le fardeau induit par les stades non métastasés localement avancés est modéré en raison du nombre moins important de patients concernés.

Améliorer le traitement du cancer de la prostate est un besoin de santé publique. Toutefois, la spécialité ENANTONE n'apporte pas une réponse à ce besoin différente de celle apportée par les autres analogues ayant la même indication.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des autres thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité de la part de la spécialité ENANTONE.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ENANTONE.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ENANTONE LP 3,75 mg et 11,25 mg, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate à un stade localement avancé.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les Recommandations de l'Association Française d'Urologie (2004) :

« Au stade localement avancé »

Les différentes options thérapeutiques dans les cancers de prostate localement avancés sont principalement :

- un traitement combinant radiothérapie et hormonothérapie
- une surveillance avec traitement hormonal différé
- une prostatectomie totale, isolée ou combinée à un traitement adjuvant (radiothérapie, hormonothérapie)
- une hormonothérapie.

Stade T3 :

- L'association hormonothérapie-radiothérapie est actuellement le traitement de référence dans les tumeurs localement avancées (T3) pour les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans.

L'hormonothérapie néo-adjuvante réduit le volume tumoral et pourrait diminuer les effets secondaires de l'irradiation. L'hormonothérapie potentialiserait l'effet de la radiothérapie et améliore les résultats en termes de contrôle local et de survie sans rechute clinique et biologique.

-Une attitude d'abstention-surveillance peut être proposée à des patients âgés dont l'espérance de vie est inférieure ou égale à 5 ou 10 ans, asymptomatiques ou refusant les effets secondaires des traitements et devant une tumeur peu évolutive. Une hormonothérapie est proposée lors de la progression. Une surveillance régulière s'impose.

- Une prostatectomie totale peut être proposée devant une tumeur T3 limitée et de bas grade avec un PSA < 20 ng/ml, ou devant une atteinte microscopique, unique des ganglions lors de l'examen extemporané du curage ganglionnaire lorsque l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. Une hormonothérapie néo-adjuvante avant prostatectomie totale n'est pas recommandée.

- Initialement réservée au cancer de la prostate métastatique, l'usage d'une hormonothérapie immédiate isolée dans les formes localement avancées est désormais l'objet d'un consensus professionnel pour des tumeurs à profil évolutif élevé. Quelques publications ont montré que dans ces tumeurs localement avancées, l'hormonothérapie immédiate est associée à une meilleure survie qu'un traitement différé.

Stade T4 :

Le groupe de patients T4 est un groupe hétérogène dans lequel quelques patients conservent initialement un pronostic d'évolution loco-régionale. L'hormonothérapie est le traitement de référence dans les T4 Nx*. Il n'y a pas d'argument indiquant qu'un traitement combiné par hormono-radiothérapie externe apporterait des résultats supérieurs à ceux d'une hormonothérapie exclusive. L'objectif du traitement est centré sur la qualité de vie. »

* statut ganglionnaire non évalué

** AUS G, HUGOSSON J, NORLÉN L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995; 154: 460-465.

The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer : initial results of the Medical Research Council Trial. *British J Urol* 1997; 79: 235-246.

4.4. Population cible

La population cible d'Enantone dans le cadre de cette extension d'indication est représentée par les patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade localement avancé (T3 et T4).

En France, l'incidence du cancer de la prostate a été estimée à environ 40 000 cas en 2000². Selon les données issues d'un échantillon de 5 des 8 registres français du cancer, parmi les 1 000 patients chez lesquels un cancer de la prostate avait été diagnostiqué en 1995, 18%³ présentaient un stade localement avancé (T3 à T4).

En revanche,

- on ne connaît pas la proportion de ces patients relevant d'une hormonothérapie isolée.

² Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

³ Bauvin E, Soulié M, Ménégoz F, Macé-Lesec'h J, Buémi A, Velten M, Villers A, Grosclaude P. Medical and non-medical determinants of prostate cancer management: a population-based study. *Eur J Cancer*. 2003 Nov;39(16):2364-71

- on ne dispose pas de données épidémiologiques permettant d'apprécier la proportion de patients diagnostiqués d'emblée aux stades localisés (T1, T2, N0) et qui évoluent vers un stade localement avancé.

Sur la base de ces données, la population cible d'Enantone dans cette extension d'indication est estimée à 7 200 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement

ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%