

AVIS DE LA COMMISSION

3 avril 2002

GONAPEPTYL 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue (boîte de 1 seringue pré-remplie de poudre + 1 seringue pré-remplie de solvant))

Laboratoires FERRING - FRANCE

triptoréline

Liste I

Date de l'AMM : 14 décembre 2001

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

acétate de triptoréline

1.2. Indications thérapeutiques

Hommes :

Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant avancé.

Femmes :

Réduction préopératoire de la taille du fibrome pour diminuer les hémorragies et la douleur en cas de fibromes utérins symptomatiques.

Endométriose symptomatique confirmée par une laparoscopie, pour laquelle une suppression de l'hormonogénèse ovarienne est indiquée dans la mesure où un traitement chirurgical n'est pas indiqué en première intention.

Enfants :

Traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 9 ans pour les filles, avant 10 ans pour les garçons).

1.3. Posologie

Ce produit doit être utilisé sous la stricte surveillance d'un spécialiste, disposant des moyens appropriés pour une surveillance régulière de la réponse.

Après la reconstitution, la suspension doit être injectée immédiatement.

Administrer la dose contenue dans une seringue, soit l'équivalent de 3,75 mg de triptoréline, tous les 28 jours, soit par voie sous-cutanée (par exemple dans la peau de l'abdomen, de la fesse ou de la cuisse), soit par voie intramusculaire profonde. Changer de site d'injection à chaque fois.

Hommes :

Toutes les quatre semaines, injecter le contenu d'une seringue, soit l'équivalent de 3,75 mg de triptoréline. Pour supprimer en permanence les taux de testostérone, il est important de respecter le rythme d'administration d'une fois toutes les 4 semaines.

Femmes :

- *Fibromes utérins et endométriose :*

Toutes les quatre semaines, injecter le contenu d'une seringue, soit l'équivalent de 3,75 mg de triptoréline. Le traitement doit débuter dans les 5 premiers jours du cycle.

Enfants :

En début de traitement, injecter le contenu d'une seringue, soit l'équivalent de 3,75 mg de triptoréline aux jours 0, 14 et 28, puis une injection toutes les 4 semaines. En cas d'effet insuffisant, les injections peuvent être répétées toutes les trois semaines.

La posologie sera en fonction du poids corporel : pour les enfants de moins de 20 kg, injecter 1,875 mg (une demi dose), entre 20 et 30 kg, injecter 2,5 mg (2/3 de dose) et si le poids corporel dépasse 30 kg, injecter 3,75 mg de triptoréline (dose complète).

Populations particulières de patients :

- Il est inutile d'ajuster la dose chez le sujet âgé.
- D'après les données actuelles, il n'est pas nécessaire de réduire la dose ou d'espacer les injections chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Durée d'administration

- *Cancer de la prostate :*
Gonapeptyl est habituellement administré en traitement au long cours.
- *Fibromes utérins et endométriose :*
La durée du traitement dépend du degré de gravité initial de l'endométriose et de l'évolution de ses manifestations cliniques (fonctionnelles et anatomiques) et de l'évolution du volume des fibromes utérins, déterminée par échographie pendant le traitement. Normalement, le résultat optimal est obtenu après 3 ou 4 injections.
En raison de ses effets potentiels sur la densité osseuse, la durée du traitement ne devra pas dépasser 6 mois.
- *Puberté centrale précoce :*
Le traitement doit être interrompu dès qu'une maturation osseuse correspondant à l'âge de plus de 12 ans chez les filles et de plus de 13 ans chez les garçons est obtenue.

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
04	:	Triptoréline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Analogues de la GnRH par voie injectable ayant les 4 indications :

- 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.

Analogues de la GnRH par voie injectable indiqués uniquement dans le cancer de la prostate et l'endométriose :

- triptoréline : DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable IM
- leuproréline : ENANTONE L.P. 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM)

Ces deux spécialités doivent être administrées une fois tous les 3 mois.

Analogues de la GnRH administrés par voie injectable indiqués dans le cancer de la prostate (traitement de relais) :

- buséréline : BIGONIST 6,3 mg, implant injectable (1 implant tous les 2 mois)
- goséréline : ZOLADEX 3,6 mg, implant injectable SC (1 implant tous les 28 jours)
ZOLADEX 10,8 mg, implant injectable SC (1 implant tous les 3 mois)
- leuproréline : LUCRIN 5 mg/1 ml, solution injectable SC (SMR insuffisant)

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Analogues de la GnRH administrés par voie injectable ayant les 4 indications :

- 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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

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

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données présentées dans le dossier confirment le rapport efficacité/sécurité de la triptoréline dans ses indications thérapeutiques.

4 -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Hommes :

Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant avancé.

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

GONAPEPTYL 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.

Femmes :

- Réduction préopératoire de la taille du fibrome pour diminuer les hémorragies et la douleur en cas de fibromes utérins symptomatiques.

L'affection concernée ne présente pas de caractère de gravité.

GONAPEPTYL 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.

- Endométriose symptomatique confirmée par une laparoscopie, pour laquelle une suppression de l'hormonogénèse ovarienne est indiquée dans la mesure où un traitement chirurgical n'est pas indiqué en première intention.

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

GONAPEPTYL 3,75 mg entre dans le cadre d'un traitement curatif.

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

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention, le traitement endoscopique étant utilisé en première intention.

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 9 ans pour les filles, avant 10 ans pour les garçons).

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

GONAPEPTYL 3,75 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 cette spécialité dans cette indication est important.

Le niveau de service médical rendu par GONAPEPTYL 3,75 mg est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

GONAPEPTYL 3,75 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux médicaments de comparaison.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Cancer de la prostate hormono-dépendant métastaté

- Les analogues de la Gn-RH administrés à doses élevées et répétées permettent d'obtenir une privation androgénique (ou castration pharmacologique) en inhibant la sécrétion de la LH et de la FSH.

- Une alternative possible pour supprimer la sécrétion testiculaire de testostérone est la castration chirurgicale.
- L'adjonction d'un anti-androgène ne permet pas d'obtenir une amélioration de la survie.
- Des traitements symptomatiques doivent également être mis en œuvre selon l'évolution de la maladie pour lutter contre les douleurs et les troubles mictionnels notamment.

4.3.2. Fibrome utérin

Références médicales opposables 1998, Thème 25 : Hystérectomie

Il n'y a pas lieu, en cas de fibrome asymptomatique, de procéder à une prise en charge thérapeutique médicale.

Le traitement d'un fibrome entraînant des ménorragies est basé sur une hormonothérapie progestative destinée à réduire l'abondance, la durée des règles et l'hyperplasie endométriale.

Les analogues de la Gn-RH peuvent être indiqués dans le traitement pré-opératoire des fibromes utérins en cas de :

1. Fibromes utérins associés à une anémie (taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl)
Un traitement par analogue de la Gn-RH associé au fer est efficace pour diminuer les saignements et permettre un accroissement du taux d'hémoglobine dans le cadre d'une préparation à l'intervention chirurgicale.
2. Réduction de la taille du fibrome pour faciliter ou modifier la technique opératoire :
 - Myomectomie endoscopique :
 - . hystéroscopique : les analogues de la Gn-RH peuvent être utiles dans le cas d'un myome sous muqueux de diamètre supérieur à 4 cm afin d'en réduire le volume et de le rendre accessible à un traitement endoscopique.
 - . coelioscopique : cette technique est pratiquée dans très peu de centres. L'administration d'analogue de la Gn-RH en pré-opératoire n'est pas systématique et dépend de la taille de l'utérus et du myome.
 - Chirurgie transvaginale :
L'intérêt d'un traitement pré-opératoire par analogue de la Gn-RH sera évalué au cas par cas en tenant compte non seulement du volume utérin mais aussi de la mobilité de l'utérus, de l'accès au vagin et des antécédents chirurgicaux. Il ne s'impose que rarement.

La durée de traitement par les analogues de la Gn-RH dans le traitement pré-opératoire du fibrome est limitée à 3 mois.

4.3.3. Endométriose

- Lors d'un examen systématique confirmant une endométriose, aucun traitement spécifique n'est recommandé si l'endométriose est asymptomatique.

- Le traitement d'une endométriose entraînant des douleurs et/ou une infertilité est tout d'abord endoscopique lors de la coelioscopie.

En cas d'endométriose associée à une **infertilité** :

- Les endométrioses de stades I et II ne nécessitent pas un traitement médical après le traitement endoscopique.
- Les endométrioses de stades III et IV peuvent nécessiter un traitement médical tels que des analogues de la GnRH pendant 3 mois suivi ou non par une coelioscopie de complément (suivant les résultats de la première coelioscopie).

En cas d'endométriose associée à des **douleurs** :

Un traitement médical fait suite au traitement endoscopique. Il est à noter que l'intensité des douleurs, et donc le traitement, ne dépend pas obligatoirement du stade de l'endométriose.

- En première intention, le traitement antigonadotrope généralement conseillé est représenté par les progestatifs en continu à dose antigonadotrope ou le danazol. (En cas de prise de contraceptifs estroprogestatifs, les estroprogestatifs combinés monophasiques en continu sont conseillés).
- En cas d'inefficacité ou d'intolérance, les analogues de la GnRH sont conseillés pour une durée de traitement inférieure à 6 mois. En cas de douleurs persistantes, le traitement de relais peut être, à nouveau, un traitement antigonadotrope n'ayant pas d'effet sur la densité minérale osseuse.

La Commission rappelle que l'utilisation prolongée des analogues de la GnRH entraînant une perte osseuse, la durée du traitement est de ce fait limitée à 6 mois.

4.4. Population cible

4.4.1. Concernant le cancer de la prostate, la population cible peut être exprimée comme suit :

- Environ 25 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France,
- parmi eux, 40 % seraient découverts à un stade localement avancé ou métastatique,
- la durée moyenne de traitement est de 4 à 5 ans.

Sur ces bases, la population cible de GONAPEPTYL 3,75 mg dans cette indication serait proche de 45 000 patients.

4.4.2. Dans l'indication « réduction préopératoire de la taille des fibromes », les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer la population cible. Le nombre d'interventions chirurgicales pour fibrome pratiquées en France dans le secteur public et privé est estimé (PMSI 1999) entre 40 000 et 50 000. Cependant, seule une partie des patientes nécessite un traitement pré-opératoire par analogue de la GnRH.

4.4.3. Dans l'indication « endométriose symptomatique confirmée par laparoscopie », les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer la population cible. Selon les données PMSI 1999, 15 000 à 20 000 coelioscopies à visée diagnostique ont

été effectuées pour la recherche d'une endométriose. Cependant, seule une partie des patientes ayant une endométriose nécessite un traitement par analogue de la GnRH.

- 4.4.4. 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, dans le cadre de cette indication, par analogues de la Gn-RH.

4.5. 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 les indications et aux posologies de l'A.M.M.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %