

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)

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS - Unité de la Transparence

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.

2 - RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION
--

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 gosérelina, 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)

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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Analogues de la GnRH par voie injectable indiqués :

- *dans le cancer de la prostate, la puberté précoce, l'endométriose et le traitement pré-opératoire des fibromes utérins :*
 triptoréline : DECAPEPTYL L.P. 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable IM
 Cette spécialité doit être administrée une fois toutes les 4 semaines.
- *uniquement dans le cancer de la prostate et l'endométriose :*
 triptoréline : DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable IM
 Cette spécialité doit être administrée une fois tous les 3 mois.
- *dans le cancer de la prostate :*
 - 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)
- *dans le cancer du sein métastatique hormonodépendant de la femme préménopausée :*
 goséréline : ZOLADEX 3,6 mg, implant injectable SC (1 implant tous les 28 jours)

3.2.2. Evaluation concurrentielle

ENANTONE LP 3,75 mg :

- Analogues de la GnRH administrés par voie injectable indiqués dans les indications communes : le cancer de la prostate, la puberté précoce, l'endométriose et le traitement pré-opératoire des fibromes utérins :

- 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'estrามustine.

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 métastaté.

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 %