

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 3ème 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 $\pm$ oestrogènes conjugués équins 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 cotés de 0 (absent) à 3 (sévère).

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
GROUPE I	2,08±0,81 (n=39)	0,61±0,87 (n=36)	0,28±0,53 (n=29)
GROUPE 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 équinés).

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 %