

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

leuproréline

ENANTONE LP 1,88 mg,**poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue préremplie****Mise à disposition d'une nouvelle présentation****Adopté par la Commission de la transparence le 7 décembre 2022**

- Puberté précoce centrale
- Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la puberté précoce centrale (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

Quel progrès ?

Pas de progrès de la nouvelle présentation par rapport aux présentations déjà disponibles.

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité ENANTONE LP 1,88 mg (leuproréline), poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie.

Cette spécialité est un complément de gamme des spécialités ENANTONE LP 3,75 mg, 11,25 mg et 30 mg¹ (leuproréline).

ENANTONE LP 1,88 mg (leuproréline) est destinée à remplacer la présentation ENANTONE LP 3,75 mg (leuproréline), poudre et solvant pour suspension injectable (S.C. ou I.M.) à libération prolongée. En effet, pour le traitement de la puberté précoce centrale chez les enfants d'un poids inférieur à 20 kg, la dose recommandée est de 1,88 mg d'acétate de leuproréline une fois par mois, en une seule injection sous-cutanée. La dose de 1,88 mg d'acétate de leuproréline correspond à 1 ml soit la moitié du volume de la suspension reconstituée d'ENANTONE L.P. 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C. ou I.M.) à libération prolongée ; le reste de la suspension devant être éliminé.

Pour rappel, dans son avis de renouvellement d'inscription du 5 décembre 2018, la Commission a octroyé à ENANTONE LP 3,75 mg, 11,25 mg (leuproréline) un service médical rendu important dans le traitement de la puberté précoce centrale.

2. Indication

Traitement de la puberté précoce centrale (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

3. Comparateurs cliniquement pertinents

3.1 Médicaments

Les comparateurs médicamenteux d'ENANTONE LP 1,88 mg (leuproréline) sont les autres agonistes de la GnRH par voie SC ou IM indiqués dans le traitement de la puberté précoce centrale. Cette présentation est adaptée aux enfants de poids inférieur à 20 kg. Dans le tableau ci-dessous figurent les spécialités pouvant être utilisées chez l'enfant de poids inférieur à 20 kg avec une adaptation du volume administré.

¹ Ce dosage n'a pas l'indication dans le traitement de la puberté précoce centrale (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
DECAPEPTYL LP 3 mg (pamoate de triptoréline) Ipsen Pharma	Oui	Puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).	16/03/2016 (RI)	Important	-	Oui
DECAPEPTYL LP 22,5 mg (pamoate de triptoréline) Ipsen Pharma	Oui	Traitement de la puberté précoce centrale (PPC) chez les enfants de 2 ans et plus avec un début de PPC avant 8 ans chez les filles et 10 ans chez les garçons.	21/02/2018 (EI)	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH	Oui
ENANTONE LP 3,75 mg (leuproréline) Takeda	Oui	Puberté précoce centrale (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).	28/06/1995 (inscription) 05/12/2018 (RI)	Important	ASMR IV en termes d'acceptabilité par rapport à DECAPEPTYL LP IM	Oui
ENANTONE LP 11,25 mg (leuproréline) Takeda	Oui	Puberté précoce centrale (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).	24/04/2002 (inscription) 22/07/2015 (RI) 05/12/2018 (RI)	Important	ASMR IV en termes d'acceptabilité par rapport aux formes mensuelles et à DECAPEPTYL LP en injection IM	Oui
GONAPEPTYL LP 3,75 mg (acetate de triptoréline) Ferring	Oui	Puberté précoce centrale avérée (avant 9 ans pour les filles, avant 10 ans pour les garçons).	03/04/2002 (inscription) 01/07/2015 (RI)	Important	ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison	Oui
ZEULIDE 3,75 mg (acetate de triptoréline) Laboratoires Besins International	Oui	Traitement des enfants présentant un diagnostic de puberté précoce centrale (PPC) confirmé par l'apparition de caractéristiques sexuelles secondaires avant l'âge de neuf ans chez les fillettes et dix ans chez les garçons	05/01/2022 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de leuproréline aux mêmes dosages	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique
EI : Extension d'indication
RI : Renouvellement d'inscription

3.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ENANTONE 1,88 mg (leuproréline) dans l'indication de l'AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

4. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

4.1 Service Médical Rendu

- La puberté précoce centrale peut entraîner un handicap ou une dégradation de la qualité de vie.
- La spécialité ENANTONE LP 1,88 mg (leuproréline) est un médicament à visée préventive.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ENANTONE LP 1,88 mg (leuproréline) est un traitement de 1^{ère} intention.

Intérêt de santé publique

ENANTONE LP 1,88 mg (leuproréline) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par ENANTONE LP 1,88 mg (leuproréline) est important dans le traitement de la puberté précoce centrale (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- Taux de remboursement proposé : 65%

4.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

5. Population cible

La population cible d'ENANTONE LP 1,88 mg (leuproréline) qui correspond aux enfants atteints de puberté précoce centrale (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon) est estimée à environ 1 760 enfants (cf. avis de la Commission de la Transparence du 05/01/2022 de la spécialité ZEULIDE 3,75 mg (leuproréline))².

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier cette population cible.

6. Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur les spécialités – ZEULIDE 3,75 et 22,5 mg du 5 janvier 2022

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 14 novembre 2022 Date d'examen et d'adoption : 7 décembre 2022
Présentations concernées	ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie – 22,10 mg de poudre + 1 mL de solvant en seringue pré-remplie à double compartiment avec système de sécurité ; boîte de 1. (CIP : 34009 302 337 2 6)
Demandeur	TAKEDA FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 5 août 2021 Engagements dans le cadre de l'AMM : – Fournir et analyser séparément les événements indésirables des sujets de poids < 20 kg ayant reçu le dosage 1,88 mg GF de leuproréline, dans les prochains PSUR ; – Déposer une variation de Type IB C.I.z pour ENANTONE LP 3,75 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (S.C. ou I.M.) à libération prolongée en seringue pré-remplie NL43264 et ENANTONE L.P. 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (S.C. ou I.M.) à libération prolongée en seringue pré-remplie NL43265 avant la commercialisation d'ENANTONE LP 1,88 mg, afin de modifier la rubrique 4.2 du RCP de ces médicaments comme suit : « La présentation en seringue pré-remplie ne convient pas aux enfants d'un poids inférieur à 20 kg, pour lesquels l'administration d'une dose inférieure à 1 mL est nécessaire. Pour ces patients, une présentation de leuproréline 1.88 mg en seringue pré-remplie est disponible. »
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	L02AE02

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

ENANTONE LP 1,88 mg, 7 décembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr