

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 février 2018

*embonate de triptoréline***DECAPEPTYL LP 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée**

Boîte de 1 flacon de poudre et 1 ampoule de solvant (CIP : 34007 398 901 7 3)

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	L02AE04 (Analogue de la GnRH)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	La Commission considère que DECAPEPTYL LP 22,5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le traitement de la puberté précoce centrale.
ISP	DECAPEPTYL LP 22,5 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge de la puberté précoce centrale.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>DECAPEPTYL LP 22,5 mg est un traitement de première intention dans la prise en charge de la puberté précoce centrale, au même titre que les autres analogues de la GnRH disposant de cette indication.</p> <p>La Commission souligne l'intérêt pratique du schéma d'administration (injection intramusculaire semestrielle) de DECAPEPTYL LP 22,5 mg dans la population pédiatrique.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 10/11/2009 Extension d'indication dans la PPC : 27/07/2017	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2016 L L02 L02A L02AE L02AE04	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Thérapeutique endocrine Hormones et apparentés Analogue de la GnRH triptoréline

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptoréline) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « 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 ».

Il s'agit de la mise à disposition d'un nouveau dosage de triptoréline (analogue de la GnRH) à libération prolongée en injection intramusculaire semestrielle, en complément des deux autres dosages à libération prolongée indiqués dans la PPC : DECAPEPTYL LP 3 mg en administration mensuelle et DECAPEPTYL LP 11,5 mg en administration trimestrielle. Pour rappel, dans leur dernier renouvellement d'inscription, la Commission avait considéré que le SMR de ces deux spécialités était important¹ dans la PPC.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« DECAPEPTYL LP 22,5 mg est indiqué :

- dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique,
- dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association à la radiothérapie,
- **dans le 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. »**

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence du 16 mars 2016 relatif au renouvellement s'inscription des spécialités DECAPEPTYL. Disponible sur www.has-sante.fr

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de DECAPEPTYL LP 22,5 mg est de 22,5 mg de triptoréline (1 flacon) administré tous les 6 mois (24 semaines) par injection intramusculaire unique. [...] »

Population pédiatrique

Puberté précoce (avant 8 ans chez les filles et 10 ans chez les garçons)

Le traitement des enfants par DECAPEPTYL LP 22,5 mg doit se faire sous la surveillance générale d'un endocrino-pédiatre, d'un pédiatre ou d'un endocrinologue ayant une expertise dans le traitement de la puberté précoce centrale.

Le traitement doit être arrêté vers l'âge physiologique de la puberté chez les garçons et les filles et il est recommandé de ne pas poursuivre le traitement chez les filles ayant un âge osseux supérieur à 12-13 ans. Chez les garçons, il existe peu de données disponibles concernant l'âge osseux optimal pour arrêter le traitement. Toutefois, il est recommandé d'arrêter le traitement chez les garçons ayant un âge osseux de 13-14 ans. [...] »

05 BESOIN MEDICAL

La puberté précoce est une maladie rare qui se caractérise par l'apparition de signes de puberté avant l'âge de 8 ans chez la fille, et avant l'âge de 10 ans chez le garçon. On distingue les pubertés précoces centrales (90 % des cas) qui sont liées à l'activation prématurée, lésionnelle ou idiopathique de l'axe hypothalamo-hypophysaire, et les pubertés précoces périphériques provoquées par une sécrétion périphérique de stéroïdes sexuels, d'origine gonadique ou surrénalienne². Les pubertés précoces centrales (PPC) sont environ 10 fois plus fréquentes chez les filles que chez les garçons³. Chez les filles, elles sont idiopathiques dans 80 % des cas, alors que chez le garçon, une tumeur est retrouvée près d'une fois sur deux. Cliniquement, la puberté précoce entraîne un développement pubertaire prématuré associé à une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse. Des difficultés psychologiques sont également retrouvées, notamment une atteinte émotionnelle et une perturbation des relations avec l'entourage^{2,4,5}.

Le diagnostic repose sur l'examen clinique, les dosages plasmatiques des stéroïdes sexuels (œstradiol et testostérone) et des gonadotrophines (FSH, LH), permettant de distinguer les pubertés précoces d'origine hypothalamo-hypophysaire et gonadique, ainsi que sur l'imagerie pour l'observation de la maturation osseuse. En cas de PPC d'origine hypothalamo-hypophysaire, une IRM de cette région devra être réalisée à la recherche de lésions, fréquentes chez les garçons².

La prise en charge des PPC idiopathiques repose sur la prescription d'analogues de la GnRH, cependant leur prescription n'est systématique que devant une puberté précoce évolutive compromettant la taille adulte. Elle vise à améliorer le développement des enfants, notamment par la régression ou la stabilisation des caractères sexuels secondaires et par le ralentissement de la

² Société Française d'endocrinologie. Item 38 – Puberté normale et pathologique.

³ Santé publique – France. Puberté précoce centrale idiopathique. 2017. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Reproduction-humaine-et-environnement/Indicateurs-sanitaires-Incidence-et-analyses-epidemiologiques/Puberte-precoce-centrale-idiopathique>

⁴ Carel JC *et al.* Precocious puberty and statural growth. Hum Reprod Update 2004; 10: 135-47

⁵ Carel JC *et al.* Precocious puberty. N Engl J Med 2008; 358: 2366-77.

maturation osseuse et de la croissance. Elle permet ainsi de réduire les difficultés psychologiques associées^{6,7,8,9}.

Le traitement par analogue de la GnRH doit être poursuivi jusqu'à l'âge « théorique » ou physiologique de la puberté². Il est recommandé de ne pas poursuivre le traitement chez les filles ayant un âge osseux supérieur à 12 ans et chez les garçons ayant un âge osseux supérieur à 13 ans.

En cas de puberté précoce d'origine organique un traitement local de la lésion selon ses caractéristiques (radiothérapie, chimiothérapie), ou une abstention thérapeutique avec surveillance doit être envisagé en priorité.

Plusieurs analogues de la GnRH sont actuellement disponibles : la leuproréline et la triptoréline en traitement mensuel (ENANTONE LP 3,75 mg en SC ou IM, GONAPEPTYL LP 3,25 mg en SC ou IM, DECAPEPTYL LP 3 mg en IM) ainsi qu'en traitement trimestriel (ENANTONE LP 11,25 mg en SC ou IM, DECAPEPTYL LP 11,25 mg IM).

Les analogues de la GnRH actuellement disponibles, dont l'usage est bien établi, participent déjà à la couverture du besoin médical dans la prise en charge de la PPC. Néanmoins, compte tenu des difficultés d'observance associées aux injections intramusculaires douloureuses (liquide épais), et de la durée de traitement de la PPC, il existe un besoin médical à disposer d'analogue de la GnRH dont les modalités d'administration permettraient un allègement du schéma d'administration.

⁶ Carel *et al.* Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123: e752-62.

⁷ Fuqua J. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2198-207

⁸ Mul D *et al.* The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: S3-S8

⁹ Bertelloni S *et al.* Current pharmacotherapy of central precocious puberty by GnRH analogs: certainties and uncertainties. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1627-39

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs médicamenteux sont les autres agonistes de la GnRH par voie SC ou IM indiqués dans le traitement de la PPC.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
DECAPEPTYL LP 3 mg (pamoate de triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	Oui	Puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).	16/03/2016 (RI)	Important	-	Oui
DECAPEPTYL LP 11,25 mg (pamoate de triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	Oui	Puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).	21/10/2015 (inscription) 16/03/2016 (RI)	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH	Oui
ENANTONE LP 3,75 mg (leuproréline) <i>Takeda</i>	Oui	Puberté précoce centrale (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).	28/06/1995 (inscription) 22/07/2015 (RI)	Important	ASMR IV en termes d'acceptabilité par rapport à DECAPEPTYL LP IM	Oui
ENANTONE LP 11,25 mg (leuproréline) <i>Takeda</i>	Oui		24/04/2002 (inscription) 22/07/2015 (RI)	Important	ASMR IV en terme d'acceptabilité par rapport aux formes mensuelles et à DECAPEPTYL LP en injection IM	Oui
GONAPEPTYL LP 3,75 mg (acetate de triptoréline) <i>Ferring</i>	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

*classe pharmaco-thérapeutique
RI : Renouvellement d'inscription

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité DECAPEPTYL LP 22,5 mg est à ce jour autorisée dans 23 pays européens pour le traitement de la puberté précoce centrale. Elle est à ce jour prise en charge en Allemagne, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. La demande de prise en charge est en cours d'instruction en Belgique en Espagne et en Italie.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de DECAPEPTYL LP 22,5 mg dans le traitement de la puberté précoce centrale repose sur les résultats d'une étude clinique non comparative (étude Debio 8206-CPP-30).

08.1 Données d'efficacité

► Méthode

Etude Debio 8206-CPP-301 ¹⁰	
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de la triptoréline LP 22,5 mg administrée par voie intramusculaire tous les 6 mois chez des enfants atteints de puberté précoce centrale (gonadotrophine dépendante).
Type de l'étude	Etude de phase III, non comparative, multicentrique (aucun centre en France).
Population étudiée	Enfants ≥ 2 ans atteints de PPC et naïfs de traitement par agoniste GnRH .
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Développements des caractéristiques sexuelles avant 8 ans chez les filles et 9 ans chez les garçons ; - Age lors de l'initiation de la triptoréline compris entre 2 et 8 ans pour les filles et entre 2 et 9 ans pour les garçons ; - Différence entre l'âge osseux et chronologique ≥ 1 an ; - Initiation du traitement par la triptoréline au plus tard 18 mois après le début des premiers signes de puberté précoce ; - Taux de LH ≥ 6 UI/L, 30 minutes après le test de stimulation par analogue de la GnRH (acétate de leuprolide 20 µg/kg en SC) ; - Preuve clinique de la puberté, définie par un score de Tanner ≥ 2 pour le développement des seins chez les filles et un volume testiculaire ≥ 4 mL chez les garçons.
Déroulement de l'étude	Durée de 12 mois, avec deux injections de pamoate de triptoréline ¹¹ LP 22,5 mg administrées en intramusculaire à 6 mois d'intervalle.
Critère de jugement principal	Nombre d'enfants répondeurs au 6 ^{ème} mois de traitement, définis comme le pourcentage d'enfants présentant une suppression du pic de LH (taux de LH prépubertaire ≤ 5UI/L) 30 min après un test de stimulation par analogue de la GnRH
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage d'enfants répondeurs au traitement à 1 et 12 mois de traitement ; - Pourcentage d'enfants avec maintien de la suppression du pic de LH entre le 6^{ème} et le 12^{ème} mois ; - Pourcentage d'enfants avec suppression du pic de LH ≤ 4 UI/L à 6 et 12 mois ; - Variation des taux de LH, FSH, estradiol et testostérone à 1, 6, 12 mois par rapport à l'inclusion ; - Pourcentage d'enfants avec des taux d'hormones sexuelles prépubertaires¹² à 1, 6 et 12 mois.
Taille de l'échantillon	44 patients ont été inclus dans la population ITT (39 filles et 5 garçons).
Populations d'analyse	Population ITT : patients randomisés ayant reçu une injection de triptoréline et ayant une évaluation de la suppression du pic de LH (n=44). Population PP : patients de la population ITT sans déviations au protocole (n=43).
Analyse statistique	L'étude a testé l'hypothèse nulle selon laquelle le pourcentage d'enfant ayant une suppression du pic de LH (patients répondeurs) était ≤ 80 % avec un risque α à 0,05. Quarante et un (n=41) enfants étaient nécessaires pour évaluer ce critère au 6 ^{ème} mois. En considérant un taux de perdus de vue de 5 %, 44 patients devaient être inclus, avec un minimum de 4garçons.

¹⁰ Klein K. *et al.* Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. J Pediatr Endocrinol Metab 2016;29(11):1241-1248

¹¹ Equivaut à l'embonate de triptoréline (principe actif mentionné dans le RCP de DECAPEPTYL 22,5 mg).

¹² Les taux hormonaux prépubertaire sont déterminés par une concentration plasmatique en œstradiol < 20 pg/mL chez les filles et par une concentration plasmatique en testostérone < 30 ng/dL chez les garçons.

► Résultats

Caractéristiques des patients :

Tous les patients inclus dans l'étude étaient naïfs de traitement par agoniste GnRH. Ils ont tous reçu deux injections de triptoréline et ont terminé les 12 mois de l'étude.

L'âge médian des patients était de 8 ans (2 à 9 ans). Les patients étaient en majorité des filles (88,6 %). Le taux de LH moyen était de 27,21 UI/L (6,3 à 91,0 UI/L) et le taux de FSH moyen de 10,01 UI/L (4,0 à 24,0 UI/L).

Le score de Tanner à l'inclusion était pour la majorité égal à 3 (65,9 %) et pour 20,5 % il était égal à 4. Le volume testiculaire moyen était de 10,4 ml (6 à 15 ml).

Concernant les hormones sexuelles, le taux moyen d'œstradiol était de 44,82 ng/L (10,0 à 117,0 ng/L) et celui de la testostérone était de 326,00 ng/dL (142,0 à 573,0 ng/dL).

Critère de jugement principal :

Le pourcentage d'enfants ayant une suppression du pic de LH ≤ 5 UI/L au 6^{ème} mois de traitement après un test de stimulation par analogue de la GnRH a été de 93,2 % (n=41/44 ; IC95 % [81,34 ; 98,57]). Dans la population PP, ce taux a été de 93 % (n=40/43 ; IC95 % [80,94 ; 98,54]).

L'hypothèse nulle définie dans le protocole (proportion de répondeur $\leq 80\%$) a donc été rejetée.

Critères de jugement secondaires exploratoires (population ITT) :

Pourcentages de répondeurs (LH ≤ 5 UI/L) à 1 et 12 mois :

Le pourcentage d'enfants présentant une suppression du pic de LH ≤ 5 UI/L après un test de stimulation à la GnRH a été de 95,5 % (n=42/44) à 1 mois et de 97,7 % à 12 mois (n=42/44).

Pourcentage d'enfants ayant maintenu un pic de LH ≤ 5 UI/L entre le 6^{ème} et le 12^{ème} mois :

Tous les enfants répondeurs au 6^{ème} mois (n=41) ont maintenu la suppression du pic de LH au 12^{ème} mois de traitement.

Pourcentage de répondeurs (LH ≤ 4 UI/L) à 6 et 12 mois :

Le pourcentage d'enfant avec une suppression du pic de LH ≤ 4 UI/L, après une stimulation par analogue de la GnRH, a été de 90,9 % à 6 mois (n=40) et de 97,7 % à 12 mois (n=43).

Variation des taux de LH, FSH, œstradiol et testostérone à 1, 6 et 12 mois par rapport à l'inclusion :

Le tableau ci-dessous résume les valeurs moyennes des taux de LH, FSH et d'hormones sexuelles à l'inclusion, 1 mois, 6 mois et 12 mois et la différence des diminutions de ces taux par rapport à l'inclusion.

Suite à la première injection de triptoréline, les taux moyens de LH, FSH ont diminués d'environ 93 % et 88 % dès le premier mois et les taux d'hormones sexuelles ont atteint un niveau prépubertaire (œstradiol < 20 pg/mL et testostérone < 30 ng/dL). Ces taux se maintiennent jusqu'au 6^{ème} mois et jusqu'à 6 mois après la seconde injection de triptoréline (12^{ème} mois).

Tableau 1. Variation des taux de LH, FSH, œstradiol et testostérone à 1, 6 et 12 mois par rapport à l'inclusion

	Inclusion	1 mois		6 mois		12 mois	
	Taux moyens	Taux moyens	Différence vs. inclusion	Taux moyens	Différence vs. inclusion	Taux moyens	Différence vs. inclusion
LH (UI/L)	27,2	2,0	25,2	4,1	23,1	2,0	-25,2
FSH (UI/L)	10,1	1,2	8,9	3,4	6,7	3,1	-7,0
Œstradiol (ng/L)	44,8	12,9	31,9	16,6	28,2	15,1	-29,7
Testostérone (ng/dL)	326,0	19,0	307,0	8,4	317,6	24,1	-301,9

Pourcentage de patients avec des taux d'hormones sexuelles prépubertaire à 1, 6 et 12 mois

Les taux hormonaux prépubertaire sont déterminés par une concentration plasmatique en œstradiol < 20 pg/mL chez les filles et par une concentration plasmatique en testostérone < 30 ng/dL chez les garçons.

Le pourcentage de patients ayant un taux hormonal (œstradiol ou testostérone) prépubertaire à 1 mois a été de 86,4 % (n=38/44), avec 87,2 % des filles (n=34/39) et 80 % des garçons (n=4/5). Ce taux a été de 81,8 % (n=36/44) à 6 mois, avec 79,5 % des filles (n=31/39) et 100 % des garçons (n=5/5) et de 79,6 % (n=35/36) à 12 mois, avec 79,5 % des filles (n=31/39) et 80 % des garçons (n=4/5).

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude Debio 8206-CPP-301

Parmi les 44 patients ayant reçu de la triptoréline, 32 (72,7 %) ont rapporté un total de 81 événements indésirables.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 5 % des patients) ont été des nasopharyngites (13,6 %), des maux de têtes (13,6 %), des infections des voies respiratoires supérieures (9,1 %), des gastro-entérites (6,8 %) et une toux (6,8 %). Seul un patient a rapporté un événement grave (infection sévère du nerf vague), jugé non lié à la triptoréline.

Cinq événements indésirables (6,2 %), rapportés par 4 patients, ont été considérés comme potentiellement liés à la triptoréline (douleurs au site d'injection, désordres menstruels et saignements vaginaux légers). Aucun de ces effets indésirables n'a été grave.

Aucun événement indésirable n'a entraîné l'arrêt du traitement ou la sortie de l'étude, et aucun décès n'a été rapporté dans cette étude.

Les effets indésirables observés dans cette étude semblent similaires à ceux observés avec les autres dosages de triptoréline (DECAPEPTYL LP 3 mg et 11,25 mg).

8.2.2 Données issues du PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR disponible couvrant la période comprise entre le 1^{er} avril 2012 et le 31 mars 2017. Seules les données dans la population pédiatrique traitée par triptoréline LP 3 mg ou LP 11,25 mg pour une puberté précoce centrale (spécialités disposant déjà de cette indication) ont été résumées dans cet avis.

Durant cette période, un total de 13 événements indésirables a été rapporté chez les enfants traités pour PPC, et ont été les suivants :

- événements cardiovasculaires (n=3) : tachycardie, bradycardie sinusale, hypertrophie cardiaque ;
- événement dépressif (n=1) ;
- troubles de l'humeur (n=2) : altération de l'humeur, labilité émotionnelle ;
- événements liés à la perte osseuse (n=5) : fracture, chute, ostéoporose, ostéopénie, diminution de la densité osseuse ;
- changements métaboliques (n=2) : résistance à l'insuline, diabète de type 1, syndrome HAIR-AN.

Le risque de dépression (potentiellement sévère) et d'augmentation de l'espace QT chez les patients à risque de torsade de pointe par interaction avec d'autres médicaments entraînant un allongement du QT ont été rajoutés dans le RCP de DECAPEPTYL LP 22,5 mg.

8.2.3 Données issues du RCP (dans l'indication de la PPC)

► 4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi

« Le traitement des enfants avec une tumeur cérébrale évolutive doit faire l'objet d'une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfices risques.

Les pseudo-pubertés précoces (hyperplasie ou tumeur des glandes surrénales ou des gonades) et les pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines (testotoxicose, hyperplasie familiale des cellules de Leydig) devront être exclues.

Chez les filles, la stimulation ovarienne initiale suivie par la diminution des taux des œstrogènes induits par le traitement, peuvent conduire, au cours du premier mois, à des saignements vaginaux d'intensité légère ou modérée.

Le traitement consiste en une administration sur le long terme adaptée de manière individuelle. DECAPEPTYL LP 22,5 mg doit être administré aussi précisément que possible par période régulière de 6 mois. Un retard exceptionnel de quelques jours de la date d'injection (169 ± 3 jours) n'influence pas les résultats du traitement.

A l'arrêt du traitement, le développement pubertaire reprend.

Les données relatives à la fertilité des patientes traitées sont encore limitées mais les fonctions de reproduction et de fertilité ne semblent pas affectées par le traitement par GnRH. Chez la plupart des filles, des règles régulières commencent environ 1 an après la fin du traitement.

Le traitement par les agonistes de la GnRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) due à la suppression des effets attendus de l'œstrogène. Toutefois, après l'arrêt du traitement, le bilan ultérieur de la masse osseuse est préservé et le pic de croissance de la masse osseuse à la fin de la puberté ne semble pas être affecté par le traitement.

Une épiphysiolyse de la hanche peut se produire après l'arrêt du traitement par les agonistes de la GnRH. Il se pourrait que ce soit consécutif à l'affaiblissement du cartilage de conjugaison en raison des faibles concentrations en œstrogène pendant le traitement avec les agonistes GnRH. L'augmentation de la vitesse de croissance qui se produit après l'arrêt du traitement conduit ensuite à la diminution de la force nécessaire pour le déplacement des épiphyses. »

4.8 Effets indésirables

« Tolérance générale chez l'enfant

La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). »

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Après commercialisation Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Obésité	
Affections psychiatriques			Humeur modifiée	Labilité émotionnelle Dépression Nervosité
Affections du système nerveux		Céphalée		
Affections oculaires			Défauts visuels	Perturbation visuelle
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur		Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Epistaxis	
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale	Vomissements Constipation Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	Prurit Rash Urticaire	Œdème angioneurotique
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Cervicalgie	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements génitaux (incluant hémorragie vaginale, hémorragie de privation, hémorragie utérine, pertes vaginales, saignements vaginaux incluant un spotting)		Douleur mammaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection (Incluant douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, inflammation au site d'injection)	Malaise	
Investigations		Poids augmenté		Prolactinémie augmentée Pression artérielle augmentée »

8.2.4 Données issues du PGR

Les risques importants identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes relatifs à l'indication de la PPC et intégrés dans les différents PGR de DECAPEPTYL LP 22,5 mg sont les suivants :

- PGR d'Ipsen (version 5.0 du 28/02/2017) :
 - **Risques importants identifiés :**
 - Apoplexie hypophysaire
 - Allongement du QT
 - Hypersensibilité
 - **Risques importants potentiels :**
 - Erreurs médicamenteuses (voie d'administration incorrecte)
 - Effets tératogènes
 - Diminution de la densité minérale osseuse
 - Epiphysiolyse de la hanche à l'arrêt du traitement
 - Prise de poids anormale
 - **Informations manquantes importantes :**
 - Utilisation chez l'insuffisant hépatique
 - Utilisation chez l'insuffisant rénal
 - Utilisation durant la grossesse et l'allaitement
- PGR de Debiopharm (version 7.0 du 19/04/2017) :
 - **Risques importants identifiés :**
 - Perte osseuse
 - Modifications métaboliques (augmentation de la masse grasseuse, résistance à l'insuline) pouvant augmenter le risque diabétique
 - Maladie cardiovasculaire
 - Hypersensibilité
 - Poussée tumorale (douleur métastatique, obstruction urétrale...)
 - Disfonctionnement érectile, impuissance, diminution de la libido
 - Changement de l'humeur et dépression
 - Epiphysiolyse de la hanche à l'arrêt du traitement
 - **Risques importants potentiels :**
 - Tentative de suicide
 - Allongement de l'intervalle QT
 - **Informations manquantes importantes :**
 - Utilisation durant la grossesse et l'allaitement

8.2.5 Autres données

La CNAMTS a mis en évidence, à partir de la base de données SNIIRAM, une pratique de co-prescription hors-AMM chez les enfants de petite taille physiologique, associant de l'hormone de croissance à deux autres classes médicamenteuses (inhibiteurs de l'aromatase ou analogues de la GnRH) dans le but de retarder la puberté sans que celle-ci ne réponde à la définition de puberté précoce. Suite à cela, l'ANSM a publié en 2016 un point d'information pour les professionnels de santé sur cette pratique de co-prescription¹³. En effet, à ce jour, les données de la littérature sont insuffisantes pour démontrer le bénéfice de ces associations dans ce contexte d'utilisation. De plus, le risque associé à l'utilisation concomitante d'hormone de croissance et d'analogue de la GnRH ou d'inhibiteur de l'aromatase reste inconnu à l'heure actuelle compte tenu du manque de données disponibles.

¹³ Agence Française de Sécurité du Médicaments et des produits de santé - Point d'information - 20/09/2016 – Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-met-en-garde-contre-l-association-hors-AMM-d-hormone-de-croissance-avec-des-analogues-de-la-GnRH-ou-des-inhibiteurs-de-l-aromatase-chez-l-enfant-adolescent-Point-d-Information>

Par ailleurs, ces prescriptions hors-AMM ne suivent aucune recommandation officielle nationale ou européenne.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de DECAPEPTYL LP 22,5 mg dans le traitement de la puberté précoce centrale (enfants âgés de 2 ans et plus et avant 8 ans pour les filles et 10 ans pour les garçons) ont été évalués dans une étude ouverte non comparative (étude Debio 8206-CPP-30). Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs, défini comme les patients ayant eu une suppression du pic de LH ≤ 5 UI/l (équivalent à un niveau prépubertaire) au 6^{ème} mois de traitement.

L'ensemble des 44 enfants inclus a reçu 2 administrations de triptoréline 22,5 mg en intramusculaire à 6 mois d'intervalle. Au total, 93,2 % (IC95 % [81,34 ; 98,57]) ont eu une suppression du pic LH ≤ 5 UI/l au 6^{ème} mois de traitement en réponse au test de stimulation à la GnRH, validant ainsi l'hypothèse formulée a priori d'un pourcentage de patients répondeurs supérieur à 80%.

Tous les patients ayant eu une suppression du pic de LH au 6^{ème} mois de traitement ont maintenu ce taux au 12^{ème} mois. Les taux de FSH et d'hormones sexuelles (œstradiol et testostérone) ont également atteint des valeurs prépubertaires à 6 mois et ont été maintenu à 12 mois, confirmant également l'efficacité du traitement sur la suppression de l'axe hypophyso-gonadique.

Les événements indésirables les plus fréquemment retrouvés dans l'étude ont été des nasopharyngites, des maux de têtes, des infections des voies respiratoires supérieures, des gastro-entérites et une toux. Seul un patient a rapporté un événement grave (infection sévère du nerf vague), jugé non lié à la triptoréline. Aucun des événements indésirables considérés comme liés au traitement (douleurs au site d'injection, désordres menstruels et saignements vaginaux légers) n'a été grave, ils ont été dans la grande majorité des cas d'intensité légère à modérée.

Le profil de tolérance de cette spécialité semble être similaire à celui des autres dosages de triptoréline disponibles dans la PPC

D'après le RCP, les saignements vaginaux, les céphalées, les bouffées de chaleurs, les douleurs abdominales, les réactions au site d'injection et l'hypersensibilité figurent parmi les effets indésirables les plus souvent rapportés.

Il est à noter les risques d'allongement de l'espace QT, de dépression, de perte osseuse et des fractures osseuses, identifiées comme risques importants dans les PGR et inclus dans le RCP.

Discussion :

Il n'existe à ce jour aucune donnée comparative permettant de documenter l'efficacité et la tolérance de la triptoréline, en administration intramusculaire semestrielle, par rapport à la triptoréline en administration mensuelle ou trimestrielle, ainsi que par rapport aux autres analogues de la GnRH indiqués dans le traitement de la PPC.

Compte tenu des données cliniques d'efficacité et de tolérance, l'impact de DECAPEPTYL LP 22,5 mg sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré. Néanmoins, l'utilisation ancienne des analogues de la GnRH a établi l'efficacité de ces spécialités dans la PPC. Il est en effet rapporté dans la littérature un pourcentage de répondeurs aux analogues de la GnRH (suppression du pic de LH après stimulation à la GnRH) entre 80 et 100%¹⁴. Malgré son faible niveau de preuve (étude non comparative sur un faible nombre de patients), les résultats de l'étude Debio 8206-CPP-30 sont concordants avec les résultats rapportés dans la littérature pour l'ensemble des analogues de la GnRH.

¹⁴ Chiocca E et al. Central Precocious puberty: treatment with triptorelin 11.25 mg. Scientific World Journal. 2012; 2012: 583751

Aucune donnée de suivi après l'arrêt du traitement par GnRH n'a été présentée, en particulier des données de pharmacocinétique concernant le délai de retour de la puberté normale. Comme attendu, les taux hormonaux observés 6 mois après la deuxième injection étaient toujours à un niveau prépubertaire. Néanmoins, l'absence de données relatives aux délais de reprise pubertaire après l'arrêt de traitement est regrettable notamment pour les situations de ralentissement de la vitesse de croissance plus important que prévu nécessitant l'arrêt précoce de l'inhibition de l'axe hypophyso-gonadique. Dans ces situations, d'après les experts, un relais par une forme trimestrielle ou mensuelle pourrait être discuté en fin de traitement. Pour autant, il ne semble pas exister d'arguments pour que la reprise pubertaire soit différente avec cette formulation qu'avec les autres formes de triptoréline. De plus, il n'y a pas d'urgence à arrêter un traitement par analogue de la GnRH. Enfin, malgré l'absence de suivi des patients après la période de traitement, les données de pharmacocinétiques fournies par le laboratoire ne montrent aucune accumulation significative de triptoréline à la deuxième injection.

A noter que l'on ne dispose que de données à court terme (12 mois) avec la formulation semestrielle de triptoréline dans la population pédiatrique, alors que la prise en charge des enfants atteints de PPC dure généralement plusieurs années.

Compte tenu de la durée de traitement de la PPC et des injections intramusculaires douloureuses (liquide épais) pouvant engendrer une inobservance chez l'enfant, DECAPEPTYL 22,5 mg en réduisant le nombre d'injection à 2 par an serait susceptible d'avoir un impact positif sur l'amélioration de l'observance et de la qualité de vie des enfants. Néanmoins, cet impact n'a pas été démontré.

Selon avis d'experts, la spécialité DECAPEPTYL LP 22,5 mg ne serait pas susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins puisqu'elle ne modifie pas le suivi semestriel en consultations spécialisées des patients atteints de PPC.

Cette spécialité étant le seul analogue de la GnRH à disposer d'une formulation semestrielle dans le traitement de la PPC, elle est donc susceptible d'apporter une réponse complémentaire au besoin médical identifié.

08.4 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des pubertés précoces centrales repose sur la prescription d'analogues de la GnRH. Toutefois leur utilisation est jugée nécessaire uniquement lorsque la pathologie est susceptible d'entraîner :

- des manifestations pubertaires d'évolution rapide et/ou très précoce ;
- une avance de la maturation osseuse de plus de 2 ans ;
- un pronostic de taille inférieure à 150 cm chez la fille et 165 cm chez le garçon ;
- un impact négatif sur le développement psychologique de l'enfant due à l'apparition précoce de signes pubertaires.

Si initié, le traitement par un analogue de la GnRH peut être poursuivi jusqu'à l'âge normal de la puberté.

Il est rappelé que conformément au RCP, les pseudo-pubertés précoces (hyperplasie ou tumeur des glandes surrénales ou des gonades) et les pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines (testotoxicose, hyperplasie familiale des cellules de Leydig) devront être exclues. En cas de puberté précoce centrale d'origine organique, un traitement local de la lésion selon leurs caractéristiques (radiothérapie, chimiothérapie), ou une abstention thérapeutique avec surveillance doit être envisagé en priorité.

Plusieurs analogues de la GnRH sont actuellement autorisés dans le traitement de la PPC : la leuproréline et la triptoréline en traitement mensuel ou trimestriel.

A ce jour, il n'existe pas de données suffisantes permettant de recommander préférentiellement un traitement mensuel ou trimestriel^{6,7,9,15}. Néanmoins, pour certaines situations cliniques, telles qu'une PPC grave très évolutive, il peut être préconisé d'instaurer un traitement mensuel et de passer à un traitement trimestriel ou semestriel une fois la maladie stabilisée^{8,16}.

Place de DECAPEPTYL LP 22,5 mg dans la stratégie thérapeutique

DECAPEPTYL LP 22,5 mg est un traitement de première intention de la puberté précoce centrale à partir de 2 ans (avant 8 ans chez la fille et avant 10 ans chez le garçon) au même titre que les autres analogues de la GnRH disposant de cette indication.

La Commission souligne l'intérêt pratique du schéma d'administration (injection intramusculaire semestrielle) de DECAPEPTYL LP 22,5 mg dans la population pédiatrique.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La puberté précoce peut entraîner un handicap ou une dégradation de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité est un traitement à visée préventive.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention, au même titre que les autres analogues de la GnRH.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la dégradation marquée de la qualité de vie et du handicap associés à la puberté précoce centrale,
- la faible incidence de la maladie,
- l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité,
- du besoin médical en partie couvert par les analogues de la GnRH existants, et de l'existence d'un besoin médical à disposer d'un analogue de la GnRH dont les modalités d'administration permettraient un allègement du schéma d'administration,
- l'impact positif potentiel de la formulation semestrielle sur l'amélioration de l'observance et sur la qualité de vie des patients en raison de l'allègement du schéma d'administration par rapport aux formulations mensuelles et trimestrielles existantes,
- l'absence de démonstration d'une modification apportée par ce médicament sur l'organisation des soins,

DECAPEPTYL LP 22,5 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge de la puberté précoce centrale.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DECAPEPTYL 22,5 mg est important dans le traitement de la puberté précoce centrale à partir de 2 ans et avant 8 ans chez la fille ou 10 ans chez le garçon.

¹⁵ Bertelloni S et al. Central precocious puberty: short-term comparative data of treatment with monthly or long-acting three months depot triptorelin. J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20 : 297-305

¹⁶ Bajpai et al. Contemporary issues in precocious puberty. Indian J Endocrinol Metab. 2011; 15: S172-9

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que DECAPEPTYL LP 22,5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de triptoréline en administration mensuelle ou trimestrielle indiquées dans le traitement de la puberté précoce centrale.

010.3 Population cible

La population cible de DECAPEPTYL correspond aux enfants de 2 ans et plus atteints de puberté précoce centrale (PPC) avec un début de PPC avant 8 ans chez les filles et 10 ans chez les garçons.

La PPC est une maladie rare, estimée 10 fois plus fréquente chez la fille que chez le garçon. En l'absence de données épidémiologiques disponibles, la prévalence des enfants atteints de PPC a été approchée à partir des données de remboursement issues du DCIR par le nombre de patients âgés de 0 à 14 ans ayant reçu au moins un traitement par analogue de la GnRH. Ce nombre a été de 1 760 pour l'année 2016.

Selon les données de Santé Publique France publiées en mai 2017³, l'incidence annuelle de la PPC modélisée et moyennée sur trois années (2011 à 2013) serait de 2,68/10 000 pour les filles âgées de 0 à 9 ans et de 0,24/10 000 pour les garçons âgés de 0 à 10 ans. Selon les données démographiques de l'INSEE au 1^{er} janvier 2018¹⁷, l'incidence est estimée à un maximum de 720 enfants par an.

Au total, la population cible de DECAPEPTYL est estimée à environ 1 760 enfants, avec une incidence de 720 enfants par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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 « le 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 » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement :**

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

¹⁷ INSEE. Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2018, France. Bilan démographique 2017.
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>