

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 décembre 2012

LHRH FERRING 100 microgrammes/1ml, solution injectable

B/1 ampoule (CIP : 216 127-9)

LABORATOIRE FERRING SAS

DCI	acétate de gonadoréline
Code ATC (2011)	V04CM01 (agents diagnostiques, troubles de la fertilité)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Le produit n'est administré que dans un but diagnostique: exploration des fonctions gonadotropes dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - précocités sexuelles, - retard pubertaire, y compris développement dissocié des caractères sexuels secondaires, - aménorrhées et anovulations, - dystrophies ovariennes, - hypogonadismes des adolescents et des adultes avec ou sans impubérisme, - hypopituitarismes congénitaux, chez l'enfant et chez l'adulte, dont déficits gonadotropes d'origine hypothalamique type Kallmann-De Morsier et autres, - hypopituitarismes d'origine organique, tumoraux, vasculaires, post-chirurgie hypophysaire, post-radiothérapie hypophysaire, - hypopituitarismes fonctionnels, dont celui de l'anorexie mentale et celui des sportives, - infertilité masculine et féminine, - monitoring des traitements par agoniste de GnRH. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	22 septembre 2011 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2011 V V04 V04C V04CM V04CM01	divers agent diagnostique autres agents diagnostiques tests pour troubles de la fertilité gonadoréline
--------------------	--	--

02 CONTEXTE

Le laboratoire a déposé une demande pour inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de la spécialité LHRH FERRING 100 microgrammes en complément de gamme de la spécialité LHRH FERRING 50 microgrammes.

La production de la spécialité LHRH FERRING 50 microgrammes, (renouvellement d'inscription demandé en 2009, avis du 18 novembre 2009), dont l'AMM est valide, est arrêtée depuis fin 2005 et le laboratoire précise qu'il n'a pas l'intention de remettre cette spécialité à disposition.

Depuis 2006, pour pallier l'absence de spécialité ayant l'AMM dans les mêmes indications, l'Afssaps a autorisé, à titre exceptionnel et transitoire, l'importation d'une autre spécialité dosée à 100 microgrammes de gonadoréline.

D'autre part, l'AMM de la spécialité LHRH FERRING 100 microgrammes comporte une indication: supplémentaire par rapport à la spécialité LHRH FERRING 50 microgrammes dans le « monitoring des traitements par agoniste de GnRH ».

03 INDICATIONS DIAGNOSTIQUES

« Le produit n'est administré que dans un but diagnostique: exploration des fonctions gonadotropes dans les situations suivantes:

- précocités sexuelles,
- retard pubertaire, y compris développement dissocié des caractères sexuels secondaires,
- aménorrhées et anovulations,
- dystrophies ovariennes,
- hypogonadismes des adolescents et des adultes avec ou sans impubérisme,
- hypopituitarismes congénitaux, chez l'enfant et chez l'adulte, dont déficits gonadotropes d'origine hypothalamique type Kallmann-De Morsier et autres,
- hypopituitarismes d'origine organique, tumoraux, vasculaires, post-chirurgie hypophysaire, post-radiothérapie hypophysaire,
- hypopituitarismes fonctionnels, dont celui de l'anorexie mentale et celui des sportives,
- infertilité masculine et féminine,
- monitoring des traitements par agoniste de GnRH. »

04 POSOLOGIE

« Voie intra-veineuse.

Adulte: une ampoule de 100 microgrammes

Enfant: 100 microgrammes par mètre-carré de surface corporelle, sans dépasser 100 microgrammes.

L'injection est faite généralement le matin, sans que ce soit une obligation, et de préférence à jeun. Elle peut être réalisée à la seringue directement dans une veine, ou par commodité, chez l'enfant notamment, dans la tubulure d'une perfusion de solution isotonique de chlorure de sodium installée avant le premier prélèvement et maintenue jusqu'à la fin de l'épreuve.

L'épreuve comporte généralement 5 prélèvements: temps 0 avant l'injection de la gonadoréline, puis + 15, +30, +60 et +90 minutes après l'injection. Dans certaines indications, les prélèvements peuvent être prolongés jusqu'à 120 ou 180 minutes.

En cas de nécessité, l'épreuve peut être simplifiée à 2 prélèvements: temps 0 et +30 minutes. »

05 BESOIN DIAGNOSTIQUE

LHRH FERRING 100 microgrammes est la seule spécialité à titre de test diagnostique disponible dans les indications de son AMM.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent ayant l'AMM

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Données concernant la prise en charge du médicament en Europe :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	oui	Exploration des fonctions gonadotropes
Pays-Bas	oui	Exploration des fonctions gonadotropes

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Indications communes aux spécialités LHRH FERRING 50 et 100 microgrammes.

Le laboratoire a déposé une synthèse de données bibliographiques (comprenant 122 références) justifiant de l'utilisation de la présentation LHRH FERRING à 100 microgrammes dans ces indications. Ces données ne modifient pas l'appréciation de la Commission du 18 novembre 2009 sur les indications de LHRH FERRING 50 microgrammes. La présentation de LHRH FERRING à 100 microgrammes a la même pertinence diagnostique que celle à 50 microgrammes.

Indication : monitoring des traitements par agoniste de GnRH

Parmi les publications mentionnées concernant l'indication « monitoring des traitements par agoniste de GnRH. », 26 séries de cas ou études comparatives (cf références en annexe) ont décrit les résultats biologiques du test (concentrations plasmatiques de FSH et LH) et/ ou l'ont mentionné comme moyen de surveillance du freinage gonadotrope au cours du traitement de la puberté précoce d'origine centrale par agonistes de la GnRH chez la fille.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Dans les indications communes, la stratégie diagnostique n'est pas modifiée.

Dans l'indication « monitoring des traitements par agoniste de GnRH »:

Une conférence de consensus¹ sur l'utilisation des analogues de la GnRH chez l'enfant en cas de puberté précoce d'origine centrale a mentionné la mesure de la concentration plasmatique de LH après stimulation par LHRH comme un moyen d'évaluer l'efficacité du traitement, de même que la surveillance clinique (stade de Tanner, vitesse de croissance) et l'âge osseux.

Il n'a pas été obtenu de consensus sur l'utilisation en routine des dosages des gonadotrophines, avec ou sans stimulation, pour la surveillance du traitement. Des informations complémentaires concernant les relations sous traitement entre les résultats biologiques du freinage de l'axe gonadotrope et les résultats cliniques ont été considérés nécessaires.

1, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert M, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos JP, Coste J, Deal C, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oosdijk W, Phillip M, Rosenfield RR, Shulman D, Styne D, Rauber M, Wit JM. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics 2009, 123:e752-e762.

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 Commission considère que le service médical rendu par LHRH FERRING 100 microgrammes/1ml est important dans les indications de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à la spécialité LHRH FERRING 50 microgrammes/1 ml.

010.3 Population cible dans la nouvelle indication « monitoring des traitements par agoniste de GnRH »

Dans cette indication, la population cible correspond aux enfants traités par agonistes de la GnRH pour puberté précoce d'origine centrale.

Il n'y a pas de données épidémiologiques disponibles sur la prévalence en France de la puberté précoce d'origine centrale.

Environ 1000 à 1500 enfants seraient traités dans le cadre de cette indication par des analogues de la GnRH²

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 les indications et aux posologies de l'AMM.

La Commission regrette que la spécialité LHRH FERRING 50 microgrammes ne soit pas disponible.

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

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

² Gonapeptyl 3,75 mg – Commission de la Transparence – Avis du 3 avril 2002

Annexe : Références bibliographiques

Lahlou N, Carel J-C, Chaussain J-L, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists : clinical implications in pediatrics. *J Clin Pediatr Endocrinol Metab*, 2000, 13:723-737.

Lahlou N, Roger M, Chaussain JL, Feinstein MC, Sultan C, Toublanc JE, Schally AV, Scholler R. Gonadotropin and alpha-subunit secretion during long term pituitary suppression by D-Trp6-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules as treatment of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987, 65:946-953.

Roger M, Lahlou N, Lindner D, Chaussain JL. Gonadotropin-releasing hormone testing in pediatrics. *In*: Ranke MB, ed. *Functional Endocrinologic Diagnostics in Children and Adolescents*. J & J Verlag, Mannheim, 1992, pp.229-247.

Comite F, Cutler GB,Jr, Rivier J, Vale WW, Loriaux DL, Crowley WF,Jr. Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *N Engl J Med* 1981, 305:1546-1550.

Roger M, Chaussain JL, Berlier P, Bost M, Canlorbe P, Colle M, François R, Garandeau P, Lahlou N, Morel Y, Schally AV. Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long-acting preparation of D-Trp6-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules.*J Clin Endocrinol Metab* 1986, 62 :670-677.

Kappy MS, Stuart T, Perelman A. Efficacy of leuprolide therapy in children with central precocious puberty. *Am J Dis Child* 1988, 142:1061-1064.

Kappy MS, Stuart T, Perelman A, Clemons R. Suppression of gonadotropin secretion by a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog (leuprolide acetate, Lupron depot) in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 69:1087-1089.

Parker KL, Lee PA. Depot leuprolide acetate for treatment of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 69:689-691.

Pasquino M, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerrone F. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:449-452.

Tuvemo T, Gustafsson J, Proos LA, Swedish Growth Hormone Group. Suppression of puberty in girls with short-acting intranasal versus subcutaneous depot GnRH agonist. *Horm Res* 2002, 57:27-31.

Mouat F, Hofman PL, Jefferies C, Gunn AJ, Cutfield WS. Initial growth deceleration during GnRH analogue therapy for precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2009, 70:751- 756.

Mansfield MJ, Beardsworth DE, Loughlin JS, Crawford JD, Bode HH, Rivier J, Vale W, Kushner DC, Crigler JF, Crowley WF,Jr. Long-term treatment of central precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *N Engl J Med* 1983, 309:1286-1290.

Lee PA, Page JG, Leuprolide study group. Effects of leuprolide in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr* 1989, 114:321-324.

Sklar CA, Rothenberg S, Blumberg D, Oberfield SE, Levine LS, David R. Suppression of the pituitary-gonadal axis in children with central precocious puberty: effects on growth, growth hormone, insulin-like growth factor-1, and prolactin secretion; *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73:734-738.

Tanaka T, Hibi I, Kato K, Saito S, Shimizu N, Suwa S, Nakajima H, TAP-144-SR CPP Study Group. A dose finding study of a super long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analog (leuprolide acetate depot, TAP-144-SR) in the treatment of central precocious puberty. *Endocrinol Japon* 1991, 38:369-376.

Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, Lucas C, The French leuprorelin trial group, Chaussain JL. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuprorelin 3-month depot (11.25 mg). *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:4111-4116.

Juul A, Scheike T, Nielsen CT, Krabbe S, Müller J, Skakkebaek NE. Serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-binding protein 3 levels are increased in central precocious puberty: effects of two different treatment regimens with gonadotropin-releasing hormone agonists, without or in combination with an antiandrogen (cyproterone acetate). *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80:3059-3067.

Antoniuzzi F, Bertoldo F, Lauriola S, Sirpresi S, Gasperi E, Zamboni G, Tatò L. Prevention of bone demineralization by calcium supplementation in precocious puberty during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *J Clin Endocrinol Metab*.1999, 6 : 1992-1996.

Sehested A, Andersson AM, Müller J, Skakkebaek NE. Serum inhibin A and inhibin B in central precocious puberty before and during treatment with GnRH agonists. *Horm Res* 2000, 54:84-91.

Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N, for the triptorelin 3-month CPP study group. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2006, 154:19-124.

Lewis KA, Eugster EA. Experience with the once-yearly histrelin (GnRHa) subcutaneous implant in the treatment of central precocious puberty. *Drug Des Devel Ther* 2009, 3:1-5.

Magiakou M A, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, Papaefstathiou A, Lalioti N, Kanaka-Gantenbein C, Piaditis G, Chrousos G P, Dakou- Voutekatis C. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:109-117.

Pasquino M, Municchi G, Pucarelli I, Segni M, Mancini MA, Troiani S. Combined treatment with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:948-951.

Pescovitz OH, Comite F, Hench K, Barnes K, McNemar A, Foster C, Kenigsberg D, Loriaux DL, Cutler GB, Jr. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy. *J Pediatr* 1986, 108:47-54.

Manasco PK, Pescovitz OH, Hill SC, Jones JM, Barnes KM, Hench KD, J, Loriaux DL, Cutler GB, Jr. Six-year results of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist treatment in children with LHRH-dependent precocious puberty. *J Pediatr* 1989, 115:105- 108.