

AVIS DE LA COMMISSION

7 février 2001

21 mars 2001

**LUVERIS 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable**  
**(boîtes de 1, 3 et 10)**

**Laboratoires SERONO**

Lutropine alfa

Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie-obstétrique et/ou endocrinologie et métabolisme.

Médicament sous surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM : 29 novembre 2000

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

## **I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **Principe actif**

Lutropine alfa

### **Originalité**

LUVERIS est la première préparation d'hormone lutéinisante (LH) humaine recombinante.

### **Indication thérapeutique**

LUVERIS, en association avec une préparation à base d'hormone folliculo-stimulante (FSH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l.

### **Posologie**

Tout traitement par LUVERIS doit être institué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité. L'auto-injection de LUVERIS ne devra être réalisée que par des patientes motivées, formées et pouvant disposer de conseils avisés.

Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH, l'objectif du traitement par LUVERIS en association avec la FSH est de développer un seul follicule de de Graaf mature, à partir duquel l'ovule sera libéré après administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG). LUVERIS doit être administré en injections quotidiennes, en même temps que la FSH. Ces patientes étant aménorrhéiques et présentant une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle.

LUVERIS est administré par voie sous-cutanée.

Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, celle-ci étant déterminée en mesurant (i) la taille du follicule par échographie et (ii) la sécrétion estrogénique. Le traitement recommandé commence par 75 UI de lutropine alfa (soit un flacon de LUVERIS) par jour, avec 75 à 150 UI de FSH.

Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 ou 14 jours et par palier de 37,5 UI ou 75 UI. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 5 000 à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après les dernières injections de LUVERIS et de FSH. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine (IIU) peut être pratiquée.

Un soutien de phase lutéale peut être envisagé ; en effet, le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après l'ovulation peut entraîner une insuffisance qualitative du corps jaune.

Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée. Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant, à une posologie de FSH inférieure à celle du cycle abandonné.

## II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC 2000

|    |   |                                                           |
|----|---|-----------------------------------------------------------|
| G  | : | Système génito-urinaire et hormones sexuelles             |
| 03 | : | Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale |
| G  | : | Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation       |
| A  | : | Gonadotrophines                                           |

### Classement dans la nomenclature ACP

|      |   |                                               |
|------|---|-----------------------------------------------|
| G    | : | Système génito-urinaire et hormones sexuelles |
| GH   | : | Gynécologie et hormones sexuelles             |
| C13  | : | Stérilité                                     |
| P1   | : | Inducteurs de l'ovulation                     |
| P1-1 | : | Gonadotrophines                               |

### Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

- Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :  
MENOGON (hMG, correspondant à un rapport FSH/LH égal à 1)
- Médicaments à même visée thérapeutique :  
LUTRELEF (gonadoréline) (impliquant une fonction hypophysaire normale)

### III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives

Deux études de recherche de dose ont été réalisées en ouvert chez des femmes présentant un hypogonadisme hypogonadotrophique :

- étude GF 6253 : 38 patientes incluses, âgées de 18 à 35 ans, taux plasmatique de LH < 1,2 UI/l et de FSH < 5 UI/l.
- étude GF 6905 : 40 patientes incluses, âgées de 18 à 40 ans, taux plasmatique de LH  $\leq$  13,3 UI/l et de FSH  $\leq$  10,85 UI/l.  
Une analyse séparée des résultats chez les patientes ayant un taux plasmatique de LH < 1,2 UI/l (n = 15) a été réalisée à posteriori.

Traitement : LUVERIS : 0, 25, 75 ou 225 UI/jour, en association avec GONAL-F : 150 UI/jour.

Durée du traitement :  
- 1 cycle (cycle A), maximum 21 jours de traitement par cycle,  
- éventuellement un 2<sup>ème</sup> et un 3<sup>ème</sup> cycle (cycles B et C), pris en compte uniquement dans l'évaluation de la tolérance.

Critère d'efficacité : obtention d'un développement folliculaire satisfaisant défini par :  
(i) présence d'au moins un follicule de diamètre moyen  $\geq$  17 mm,  
(ii) estradiol sérique pendant la phase folliculaire  $\geq$  400 pmol/l,  
(iii) progestérone sérique en milieu de phase lutéale  $\geq$  25 nmol/l.

#### Résultats :

- . étude GF 6253 :
  - 53 cycles traités : 38 cycles A, 9 cycles B et 5 cycles C,
  - 4 patientes ont été exclues pour violation du protocole,
  - 14 patientes ont reçu l'hCG,  
20 patientes n'ont pas reçu d'hCG : 5 pour un risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, 14 pour développement folliculaire insuffisant, 1 pour retrait de consentement.
- . étude GF 6905 : 61 cycles traités : 40 cycles A, 16 cycles B et 5 cycles C,  
5 patientes n'ont pas reçu d'hCG pour un risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

### Efficacité :

- Développement folliculaire satisfaisant :

| Dose LUVERIS (UI/l) :             | 0           | 25          | 75          | 225         | p      |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| <b>GF6253 (N = 34)</b>            |             |             |             |             |        |
| - développements excessifs exclus | 0/8 (0 %)   | 1/7 (14 %)  | 4/9 (44 %)  | 5/10 (50 %) | 0,01   |
| - développements excessifs inclus | 0/8 (0 %)   | 1/7 (14 %)  | 6/9 (67 %)  | 8/10 (80 %) | < 0,01 |
| <b>GF6905 (N = 40)</b>            |             |             |             |             |        |
| - ensemble des patientes          | 7/11 (64 %) | 9/9 (100 %) | 8/11 (73 %) | 6/9 (67 %)  | 0,77   |
| - LH <1,2 UI/l (N = 15)           | 0/3 (0 %)   | 5/5 (100 %) | 2/3 (67 %)  | 3/4 (75 %)  | 0,04   |

- Grossesses : Aucun essai prospectif comparant l'association LUVERIS/FSH avec les gonadotrophines ménopausiques humaines (hCG) n'a été mené. Cependant, une comparaison avec des données historiques suggère que le taux d'ovulation obtenu avec LUVERIS/FSH est similaire à celui pouvant être obtenu avec les hMG.

### Tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquents étaient ceux communément rapportés par les femmes recevant des gonadotrophines dans le cadre d'une stimulation ovarienne (nausées, céphalées, douleurs pelviennes et abdominales, douleurs mammaires, et kystes ovariens), à l'exception des réactions au site d'injection dont l'incidence était significativement moins élevée avec LUVERIS.

### **Service médical rendu**

L'affection concernée par LUVERIS se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention, en association avec une préparation à base de FSH.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par LUVERIS est important.

## **Amélioration du service médical rendu**

Compte tenu de la possibilité d'administrer séparément la LH et la FSH, permettant d'adapter chez certaines femmes le rapport entre ces deux hormones, LUVERIS présente une amélioration du service médical rendu de niveau IV par rapport à MENOGON.

## **Stratégie thérapeutique recommandée**

Les données cliniques disponibles concernent les femmes présentant un hypogonadisme hypogonadotrophique organique défini par un taux de LH endogène < 1,2 UI/l.

En l'absence de donnée clinique, il n'y a pas d'indication à l'utilisation de LUVERIS pour compenser le déficit en LH induit par un traitement par les antagonistes de la GnRH.

### **Références Médicales Opposables 1998**

Thème 51 : Stérilité du couple.

### **Population cible**

Selon les données épidémiologiques disponibles, 60 000 couples consulteraient chaque année pour des problèmes d'infertilité supérieurs à un an. Parmi ces 60 000 couples, le diagnostic d'infertilité est posé chez 74 % des femmes. L'insuffisance hypothalamo-hypophysaire ne représente que 1,2 % des causes d'infertilité soit environ 500 femmes. Cette évaluation de la population cible doit être rapprochée de l'estimation proposée dans l'EPAR : 1 000 femmes environ sont susceptibles d'être traitées par LUVERIS en Europe pour ce type d'infertilité.

Compte tenu de ces éléments, la population cible de LUVERIS serait au maximum de 500 femmes en France.

## **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur les listes 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.

Taux de remboursement : 100 %