

AVIS DE LA COMMISSION

19 janvier 2005

Examen des spécialités inscrites pour une durée de cinq ans par avis de renouvellement d'inscription à compter du 2 février 2000 (J.O. du 04 août 2000)

LUTRELEF 0,8 mg, lyophilisat et solution pour usage parentéral
LUTRELEF 3,2 mg, lyophilisat et solution pour usage parentéral
Boîte de 1

Lab. FERRING S.A.S

Acétate de gonadoréline

Liste I

Date de l'AMM initiale : 18 décembre 1985

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

Acétate de gonadoréline

1.2. Indication :

Induction de l'ovulation pour le traitement de la stérilité dans les aménorrhées hypothalamiques.

Selon la classification des anovulations de l'OMS, seules la classe I et la classe IIa en cas d'échec du citrate de clomifène relèvent de l'administration de GnRH.

1.3. Posologie :

La dose de gonadoréline est fixée en fonction de la sévérité du déficit fonctionnel ou organique en GnRH.

Posologie :

La posologie préconisée est de 5 µg à 20 µg par pulse de quelques secondes toutes les 90 minutes. Dans le cas où la posologie de 5 µg se révèle insuffisante, un essai à 10 µg par pulsation devra être envisagé avant de passer à une posologie de 20 µg par pulsation.

Mode d'administration :

L'administration de gonadoréline est pulsatile (chronique-intermittente) par voie intraveineuse ou sous-cutanée à intervalle de 90 minutes, et sa composition est adaptée au système technique de la pompe Zyklomat Pulse.

En cas d'administration intraveineuse, le cathéter veineux du système Zyklomat est introduit dans des conditions stériles dans une veine de l'avant-bras ; dissoudre le lyophilisat à l'aide de 3,2 ml de solvant joint, puis ajouter 1 000 UI d'héparine.

En cas d'administration sous-cutanée, le cathéter est introduit dans l'hypoderme entre la symphyse pubienne et l'ombilic. Dissoudre le lyophilisat à l'aide de 3,2 ml de solvant joint, sans addition d'héparine.

La solution hormonale ainsi reconstituée est transvasée dans un réservoir stérile, et administrée de façon pulsatile à l'aide de la pompe à hormones Zyklomat et du système de tubulures, par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Par ce procédé, la quantité de gonadoréline programmée dans la pompe est injectée à l'aide d'un cathéter à demeure. Ce processus de pompage se répète toutes les 90 minutes. Le contenu du réservoir est donc suffisant pour un traitement de 10 jours, en utilisation standard.

Si l'ovulation n'a pas lieu, le traitement est renouvelé. Le contrôle du traitement est effectué par la mesure de la température basale et éventuellement par monitoring échographique. Le traitement pulsatile par gonadoréline est généralement poursuivi au-delà de la période de l'ovulation, pendant la phase lutéale. Il peut être poursuivi jusqu'à l'apparition des règles ou jusqu'à l'implantation d'un ovule fécondé. Alternativement la fonction du corps jaune peut être soutenue par l'administration intra-musculaire de hCG exogène (1 500 UI) à intervalle de 3 jours ou de progestérone pendant 14 jours.

Cf. R.C.P.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 29 mai et du 12 juin 1991

L'administration se fait par voie SC ou par voie IV avec pause d'un cathéter. La voie IV présente l'avantage d'une meilleure efficacité et elle permet l'emploi d'une dose moindre de principe actif.

Le diagnostic de l'affection implique un bilan biologique et clinique rigoureux.

Par rapport aux gonadotrophines, LUTRELEF représente un progrès important en raison des taux de succès observés (de l'ordre de 90 %) et de la réduction du risque d'hyperstimulation et de survenue de grossesses multiples.

La stratégie de l'utilisation avec bilan approfondi ainsi que les modalités d'administration au moyen d'une pompe programmable militent en faveur d'une utilisation par des centres très expérimentés. A cet égard, l'inscription sur la seule liste de médicaments agréés à l'usage des collectivités paraît fondée.

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Avis de la Commission du 22 avril 1992

En l'absence de réserve à l'usage hospitalier par l'AMM et pour des raisons d'ordre technique, la Commission souhaite que le produit puisse être désormais dispensé dans les officines de ville.

Cette mise à disposition en ville doit s'accompagner d'un strict respect des indications thérapeutiques telles qu'elles sont définies à l'AMM.

En conséquence, sont à exclure les traitements de la stérilité liée aux anovulations, dysovulations et ovaires polykystiques.

Une procédure d'entente préalable devra être mise en place à la condition que soit établie la grille de diagnostic qui permettra de procéder à la vérification du bien-fondé de la prescription. Cette grille fera l'objet d'un examen par la Commission de la Transparence.

Cette procédure d'entente préalable pourra ainsi garantir la distribution en officine de ville dans le strict respect des indications thérapeutiques.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux sous réserve du strict respect des indications thérapeutiques de l'AMM et après accord sur un projet de grille en vue de la mise en place de la procédure d'entente préalable.

Avis de la Commission des 6 et 20 janvier 1993

1. Examen de la fiche diagnostique pour traitement par LUTRELEF

Suite à la demande de la Commission du 22 avril 1992, le laboratoire a adressé un projet de grille de sélection des patientes qui devra permettre de procéder à la vérification du bien-fondé de la prescription.

La fiche diagnostique fournie est approuvée par la Commission. Elle permettra de sélectionner des patientes ayant un désir de grossesse et souffrant d'une stérilité par insuffisance suprahypophysaire.

2. Examen de la fiche du matériel du Kit ZYKLOMAT

La Commission estime que le matériel répertorié sur la fiche est tout à fait justifié pour une bonne utilisation du produit et doit être compris dans le conditionnement de la spécialité LUTRELEF.

Avis de la Commission des 04 et 18 décembre 1996

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Avis de la Commission du 15 mars 2000

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2004)

H	:	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
01	:	Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
C	:	Hormones hypothalamiques
A	:	Hormones entraînant la libération de gonadotrophines
01	:	Gonadoréline

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison :

Il n'existe pas d'autre spécialité entraînant la libération de gonadotrophines.

Ce produit nécessite un système hypophysaire fonctionnel, ce qui n'est pas le cas pour les autres inducteurs de l'ovulation, qui agissent plus en aval dans la chaîne hormonale de stimulation de l'ovulation.

3.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Tous les inducteurs de l'ovulation : gonadotrophines et stimulants synthétiques de l'ovulation.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Etude clinique

Le laboratoire a déposé le résumé d'une étude rétrospective conduite pendant 5 ans, postérieure au précédent examen par la Commission de la Transparence :
L'objectif était de mesurer l'efficacité en termes de grossesses et la tolérance de LUTRELEF.

Résultats :

248 patientes avec une anovulation d'origine hypothalamique, correspondant à 829 cycles de stimulation, ont été incluses.

- Efficacité

Parmi les 248 patientes, 170 (71,4 %) ont débuté une grossesse, dont 13 grossesses gémellaires et 2 grossesses triples.

Quatorze femmes ont fait une fausse-couche.

156 femmes ont donné naissance à au moins un enfant au cours de la période d'observation.

- Tolérance

Un ou plusieurs événements indésirables ont été rapportés par 49 patientes :

- 13 cas de veinites
- 12 cas de kyste ovarien
- 3 cas de réactions allergiques
- 2 cas de dépression.

Les résultats de cette étude ont confirmé l'efficacité de LUTRELEF et n'ont pas modifié son profil de tolérance.

4.2. Données de pharmacovigilance

Le dernier rapport de pharmacovigilance couvrant la période 1998 – 2003 en France, a mentionné 15 événements indésirables de type allergique (urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique), ce qui correspond à 1 cas pour 1000 ampoules vendues.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après le panel IMS-Dorema (Cumul mobil annuel à février 2004), LUTRELEF a fait l'objet de 1 000 prescriptions, toutes dans l'indication stérilité de la femme. La durée moyenne de traitement a été de 12 jours et la posologie n'a pas été précisée.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les situations concernées par LUTRELEF peuvent entraîner une altération de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.

Ces spécialités sont des médicaments de seconde intention dans les anovulations de la classe IIa selon la classification de l'OMS, en cas d'échec du citrate de clomifène et de première intention dans les anovulations de la classe I selon la classification de l'OMS.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

LUTRELEF peut être utilisé comme inducteur d'ovulation dans les anovulations d'origine hypothalamique. Selon la classification des anovulations de l'OMS, seules la classe I et la classe IIa, en cas d'échec du citrate de clomifène, relèvent de l'administration de GnRH.

Avant utilisation, il convient d'avoir exclus les hyperandrogénies, l'insuffisance ovarienne primitive, les atrésies vaginales, les affections médicales causes de stérilité et les pathologies tumorales hypophysaires. Il importe en outre de vérifier la perméabilité des trompes à l'hystérographie, la normalité du spermogramme du conjoint et la négativité du test au citrate de clomifène.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100 %