

LUVERIS^{MC} – Procréation assistée

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Luveris

Dénomination commune : Lutropine alpha

Fabricant : Serono

Forme : Poudre injectable sous-cutanée

Teneur : 75 UI

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La lutropine alpha est une hormone lutéinisante humaine recombinée de la classe des gonadotrophines. Elle est actuellement la seule préparation qui contient uniquement l'hormone lutéinisante (LH). Luveris^{MC} est indiqué « dans le traitement d'association avec Gonal-F (follitropine alpha pour injection) pour stimuler le développement folliculaire chez la femme atteinte d'hypogonadisme hypogonadotrophique présentant une carence majeure en LH (LH < 1,2 UI/l) ». La gonadoreline (Lutrepulse^{MC}) ou les gonadotrophines humaines (Menopur^{MC}, Repronex^{MC}) peuvent également être utilisées pour cet usage et sont inscrites comme médicaments d'exception pour une activité de procréation assistée chez la femme. Il s'agit de la troisième évaluation de Luveris^{MC}.

BREF HISTORIQUE

Août 2010, Avis de refus – Valeur thérapeutique
octobre 2010

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, la valeur thérapeutique de la lutropine alpha utilisée pour la procréation assistée chez les femmes hypogonadiques hypogonadotrophiques et chez celles présentant de l'hypogonadisme normogonadotrophique n'a pas été reconnue. Les études considérées portaient sur un faible nombre de femmes et n'avaient pas une puissance suffisante au regard des grossesses et des naissances. Ainsi, les données analysées étaient insuffisantes pour conclure à l'efficacité de la lutropine alpha en ajout à la follitropine alpha par rapport à l'administration de la follitropine alpha seule chez ces deux populations.

Hypogonadisme hypogonadotrophique

Dans le cadre des présents travaux, une revue systématique ainsi qu'une analyse des données combinées, non publiées, sont évaluées. De plus, deux études présentées sous la forme d'abrégés (Carone 2010, Hassoud 2003), s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique de la lutropine alpha chez les femmes hypogonadiques hypogonadotrophiques.

La revue systématique recense des études 



Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

[REDACTED]. Ainsi, aucune étude ne permet d'effectuer une comparaison directe ou indirecte de l'efficacité de l'association lutropine alpha/follitropine alpha avec celle de ses comparateurs.

L'analyse des données combinées, [REDACTED]. Au point de vue méthodologique, cette approche rend difficile toute interprétation statistique. Les résultats de l'analyse ne sont donc pas retenus. Par conséquent, il est difficile d'apprécier de façon satisfaisante l'efficacité de la lutropine alpha par rapport à celle de ses comparateurs.

L'étude observationnelle et randomisée de Carone compare l'efficacité de l'association lutropine alpha/follitropine alpha à celle d'une gonadotrophine (Menopur^{MC}) chez 24 femmes. Les résultats combinés pour trois cycles de procréation assistée montrent :

- des pourcentages de grossesses de 92 % chez les femmes recevant l'association lutropine alpha/follitropine alpha comparativement à 42 % chez celles recevant une gonadotrophine ($p = 0,03$).

De son côté, l'étude comparative de Hassoud compare l'efficacité de l'association lutropine alpha/follitropine alpha à celle de la follitropine alpha seule chez 44 femmes qui présentent des niveaux de LH inférieurs à 1 UI/l à la suite d'un protocole de suppression pituitaire. Le pourcentage de grossesses rapporté est de 38 % et de 10 % pour chacun des traitements, respectivement ($p = 0,05$).

Selon ces données, l'usage de la lutropine alpha chez les femmes hypogonadiques hypogonadotrophiques semble apporter un bénéfice sur le nombre de grossesses. Les données sont obtenues sur un paramètre objectif déjà reconnu pour l'évaluation des médicaments utilisés pour la procréation assistée. Toutefois, comme ces études ne sont pas publiées, des informations jugées nécessaires sont manquantes afin d'apprécier adéquatement la méthodologie.

En résumé, l'ensemble des données analysées ne permet pas de démontrer que l'ajout de la lutropine alpha à la follitropine alpha apporte des bénéfices cliniques supplémentaires comparativement à l'utilisation de la follitropine alpha seule, de la gonadoreline ou des gonadotrophines. Ainsi, les données sont toujours jugées insuffisantes pour permettre de reconnaître la valeur thérapeutique de la lutropine alpha chez les femmes hypogonadiques hypogonadotrophiques dont les niveaux de LH sont inférieurs à 1,2 UI/l.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Hypogonadisme normogonadotrophique

La lutropine alpha est évaluée, cette fois-ci, chez un sous-groupe de femmes qui ont eu une réponse insatisfaisante à une stimulation ovarienne contrôlée, dans le cadre d'une activité de procréation assistée. Certaines publications analysées antérieurement sont revues (Ferraretti 2004, Mochtar 2007) et un nouvel essai est considéré (Bühler 2010). De plus, la même revue systématique ainsi que l'analyse des données combinées, analysées chez les femmes hypogonadiques hypogonadotrophiques, sont évaluées chez ce sous-groupe de femmes.

L'étude de Ferraretti porte chez 126 femmes qui, à la suite d'un protocole long de suppression pituitaire à l'aide d'un agoniste du récepteur de la gonadoréline (GnRH), ont eu une faible réponse ovarienne lors de l'administration de la follitropine alpha. Celles-ci, réparties aléatoirement, reçoivent soit une dose croissante de follitropine alpha associée à la lutropine alpha, soit une dose croissante de follitropine alpha ou encore une gonadotrophine seule. Le groupe témoin comprend 54 femmes normogonadotrophiques qui ont eu une réponse ovarienne optimale avec la follitropine alpha seule. Les principaux résultats pour ce sous-groupe sont les suivants :

- des pourcentages de grossesses par transfert d'embryon de 54 % sont observés chez les femmes qui reçoivent l'association follitropine alpha/lutropine alpha comparativement à :
 - 24 % chez celles qui reçoivent la follitropine alpha ($p < 0,05$);
 - 11 % chez celles qui reçoivent une gonadotrophine ($p < 0,05$);
 - 41 % chez celles qui font partie du groupe témoin ($p =$ non significatif);
- des pourcentages de naissances par cycle de 41 % sont observés chez les femmes qui reçoivent l'association follitropine alpha/lutropine alpha comparativement à :
 - 22 % chez celles qui reçoivent la follitropine alpha ($p =$ non significatif);
 - 18 % chez celles qui reçoivent une gonadotrophine ($p =$ non significatif);
 - 37 % chez celles qui font partie du groupe témoin ($p =$ non significatif).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique et le pourcentage de naissances est l'un des objectifs principaux. Bien que l'ajout de la lutropine alpha à la follitropine alpha semble entraîner un bénéfice sur le nombre de grossesses, les différences entre les pourcentages de naissances obtenus avec les différents traitements ne sont pas significatives. Ces données ne sont donc pas suffisantes pour confirmer l'efficacité supérieure de l'association lutropine alpha/follitropine alpha par rapport à celle de ses comparateurs.

De son côté, l'analyse intérimaire de Bühler rapporte les données pour 857 femmes qui reçoivent la lutropine alpha associée à la follitropine alpha, dans une nouvelle formulation où les produits sont combinés selon un ratio de 1:2. Les données disponibles chez ces femmes qui ont subi un total de 919 cycles de procréation assistée montrent :

- un pourcentage de grossesses par transfert d'embryon de 27,5 %;
- un pourcentage de syndromes d'hyperstimulation ovarienne par cycle de 0,4 %.

Bien que cette analyse porte sur un nombre important de sujets, elle ne permet pas de conclure à l'efficacité de l'ajout de la lutropine alpha à la follitropine alpha. En effet, les résultats sur les grossesses ne sont pas présentés en fonction des diverses raisons qui ont mené au choix d'amorcer un tel traitement chez ces patientes. Il est à noter que seulement 303 femmes incluses dans l'étude ont eu une réponse insatisfaisante à une stimulation ovarienne contrôlée

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

antérieurement. De plus, les données publiées portent sur une fraction de la cohorte totale étudiée. Il s'agit d'une analyse intérimaire dont le niveau de preuve est faible.

Les auteurs de la revue systématique de la Collaboration Cochrane (Mochtar) ont effectué une sous-analyse qui montre que l'association lutropine alpha/follitropine alpha serait favorable à l'obtention de grossesses par rapport à l'usage de la follitropine alpha seule, pour un rapport de cotes (RC) de 1,85 (IC95 % : 1,10 à 3,11) chez cette population. Toutefois, les auteurs concluent que des données supplémentaires provenant d'études de plus grande envergure sont nécessaires pour confirmer ce résultat en faveur de l'ajout de la lutropine alpha chez ce sous-groupe de femmes hypogonadiques normogonadotrophiques.

La revue systématique recense des études

. Les publications qui concernent la lutropine alpha portent sur un faible nombre de femmes et n'ont pas une puissance suffisante en ce qui a trait aux grossesses et aux naissances. En ce qui concerne l'analyse des données combinées, le faible nombre d'études et les limites méthodologiques qui leurs sont associées ne permettent pas de considérer les résultats du regroupement des données d'efficacité sur les grossesses et les naissances. La puissance statistique des données est insuffisante pour comparer l'efficacité de la lutropine alpha à celle de ses comparateurs.

En résumé, chez ce sous-groupe de femmes hypogonadiques normogonadotrophiques, l'usage de la lutropine alpha pourrait favoriser l'obtention de grossesses. Toutefois, la corrélation avec les naissances vivantes est encore incertaine. Les données provenant des études de la revue systématique ainsi que les résultats de l'analyse combinée ne démontrent pas, avec une puissance suffisante, que l'ajout de la lutropine alpha à la follitropine alpha apporte des bénéfices cliniques supplémentaires à ceux de la follitropine alpha seule. Ainsi, une démonstration plus claire de l'efficacité de la lutropine alpha est requise avant d'en recommander l'usage.

En somme, l'INESSS juge que la valeur thérapeutique de la lutropine alpha, tant chez les femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique que chez celles hypogonadiques normogonadotrophiques qui ont eu une réponse insatisfaisante à une stimulation ovarienne contrôlée dans le cadre d'une activité de procréation assistée, n'est pas démontrée à sa satisfaction.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Luveris^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bühler K, Naether O.** A 2:1 formulation of follitropin alfa and lutropin alfa in routine clinical practice: a large, multicentre, observational study. *Gynecol Endocrinol* 2010 [En ligne. Page publiée le 17 sept 2010] DOI : 10.3109/09513590.2010.511014.
- **Carone D, Vizziello G, Vitti A, et coll.** Clinical outcomes of ovulation induction in WHO Group 1 anovulatory women using r-hFSH + r-hLH in a 2:1 ratio compared to hMG *Hum Reprod* 2010; 25 (Suppl 1): i312 DOI :10.1093/humrep/de.25.s1.438.
- **Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, et coll.** Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. *Fertil Steril* 2004; 82:1521-6.
- **Hassoud C, Bied DV, Hadj S, et coll.** Evaluation of the added value of r-LH in LH deficient undergoing ART. *Fertil Steril* 2003; 80 (Suppl. 3), S68. Abrégé O-178.
- **Mochtar MH, Van der Veen F, Ziech M, et coll.** Recombinant Luteizing Hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).