

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
17 juin 2015

**GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 (CIP : 34009 304 580 7 5)

**GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

B/3 (CIP : 34009 304 584 2 6)

Laboratoire MSD FRANCE

DCI	gonadotrophine chorionique
Code ATC (2013)	G03GA01 (gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« <b><u>Chez la femme :</u></b>  <b>En association avec les FSH ou HMG :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement de la stérilité par anovulation ou dysovulation,</li> <li>- déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées quelques heures avant la ponction.</li> </ul> <p><b><u>Chez l'homme :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement de la stérilité par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, en association avec les FSH ou HMG,</li> <li>- cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique,</li> <li>- test à l'hCG pour l'exploration de la fonction Leydigienne du testicule. »</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	20 novembre 1997 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme, en urologie ou en pédiatrie.
Classification ATC	2015 G système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03G gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation G03GA gonadotrophines G03GA01 gonadotrophine chorionique

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2008 (JO du 29 mai 2009).

Dans son dernier avis de renouvellement du 10 décembre 2008, la Commission a considéré que le SMR des spécialités GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/1ML et 5000 UI/1ML était important dans les indications de l'AMM.

La Commission a souhaité réévaluer le service médical rendu des spécialités GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO dans l'indication « cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique » en raison de la remise en question de leur place dans la stratégie thérapeutique de cette pathologie dans la littérature (cf paragraphe 6.1.2).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Chez la femme:

En association avec les FSH ou HMG :

- traitement de la stérilité par anovulation ou dysovulation,
- déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées quelques heures avant la ponction.

Chez l'homme :

- traitement de la stérilité par insuffisance de la spermatogenèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, en association avec les FSH ou HMG,
- cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique,
- test à l'hCG pour l'exploration de la fonction Leydigienne du testicule. »

## 04 POSOLOGIE

---

Cf. RCP

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS DANS L'INDICATION CRYPTORCHIDIE EN L'ABSENCE D'OBSTACLE ANATOMIQUE

---

### 05.1 Médicaments

Il n'y a pas d'autre médicament indiqué dans le traitement de la cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique.

### 05.2 Autres technologies de santé

Intervention chirurgicale (orchidopexie)

#### ► Conclusion

**Le comparateur cliniquement pertinent est l'orchidopexie.**

## 06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 06.1 Efficacité

#### 6.1.1 Données fournies par le laboratoire dans le déclenchement de l'ovulation

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité : 2 études publiées<sup>1,2</sup> concernant le déclenchement de l'ovulation pour procréation médicalement assistée.

Une étude randomisée<sup>1</sup> a comparé l'efficacité d'une hCG recombinante (OVITRELLE 250 µg) et d'une hCG d'origine urinaire (GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 10 000 UI) dans le déclenchement de l'ovulation (maturation ovocytaire finale) quelques heures avant la ponction. La stimulation ovarienne était effectuée avec une FSH recombinante, au cours d'un protocole utilisant un antagoniste de la GnRH. Le critère principal de jugement était le pourcentage d'embryon atteignant le stade blastocyste. Un total de 119 patientes a été inclus : 59 dans le groupe recevant 250 µg de r-hCG et 60 dans le groupe recevant 10 000 UI de r-hCG. Le taux moyen de blastulation n'a pas été différent entre les groupes (59% chacun).

Une étude randomisée<sup>2</sup> a comparé l'efficacité de la détection du pic spontané de LH par dosages répétés à celle du déclenchement de l'ovulation par administration de 5 000 UI de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO dans l'obtention de grossesses évolutives (au-delà de 12 semaines de gestation) après insémination intra utérine au cours de cycles spontanés. Cent

---

<sup>1</sup> Papanikolaou EG, Fatemi H, Camus M, *et al.* Higher birth rate after recombinant hCG triggering compared with urinary-derived hCG in single-blastocyst IVF antagonist cycles: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2902-2904

<sup>2</sup> Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, *et al.* Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(3):278-283

cinquante patientes ont été incluses dans chaque groupe. Le pourcentage de grossesses a été significativement plus élevé chez les patientes ayant eu une détection du pic spontané de LH : 34/150 versus 16/150, différence = -12% [IC 95% : - 20,4 ; - 3,6] p=0,008.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 6.1.2 Données de la littérature concernant le traitement des cryptorchidies

Une fiche d'information de l'association française d'urologie destinée aux parents datée de mars 2011 recommande de traiter la cryptorchidie avant l'âge de deux ans pour limiter les risques d'atrophie du testicule et ses retentissements sur la stérilité. Elle précise qu'une stimulation hormonale (injections de gonadotrophines), supposée faciliter la descente du testicule ne fait qu'accélérer une descente programmée naturellement mais est inefficace devant une migration anormale. Elle n'est donc plus utilisée<sup>3</sup>.

Une version de cette fiche datée de 2012 précise cependant qu'il existe un traitement médical de la cryptorchidie par une série d'injections intra-musculaires d'hormones et que son efficacité est de l'ordre de 30%<sup>4</sup>.

D'après le référentiel du collège français des urologues<sup>5</sup>, la prise en charge des cryptorchidies se fait à partir de l'âge de 1 an, le traitement hormonal par injection intramusculaire d'hCG n'est plus recommandé chez l'enfant de moins de 4 ans et le traitement de référence est chirurgical.

Une recommandation publiée en 2007<sup>6</sup> conclut qu'en général, le traitement hormonal n'est pas recommandé, en raison de résultats immédiats médiocres et de possibles effets indésirables à long terme sur la spermatogénèse ; le traitement chirurgical doit donc être préféré. Ces conclusions concernant le traitement hormonal sont fondées sur trois méta-analyses dont les résultats ont montré une efficacité globale d'environ 20%, dépendant de la position initiale du testicule avec un taux de descente d'autant plus important que la position initiale était basse et avec un pourcentage de ré-ascension ultérieure d'environ 20%. Le taux de succès après traitement chirurgical était compris entre 74 et 90% pour les testicules à localisation abdominale et entre 92 et plus de 95% pour les testicules à localisation inguinale (2 revues de la littérature dont 1 ayant inclus 64 études publiées).

Les effets indésirables attribués au traitement hormonal étaient : douleur au site d'injection, croissance du pénis, pilosité pubienne, douleurs inguinales, érection douloureuse, troubles du comportement, inflammation temporaire des testicules, apoptose des cellules souches, diminution de leur nombre et du volume testiculaire à l'âge adulte, ces effets indésirables pouvant être âge-dépendants et plus importants en cas de traitement administré entre 1 et 3 ans. Les effets indésirables de la chirurgie n'étaient pas décrits.

---

<sup>3</sup> Association Française d'Urologie – fiches d'information - ectopie testiculaire ou cryptorchidie <http://urofrance.org/fileadmin/documents/data/FI/2011/ectopie-testiculaire/main.pdf>

<sup>4</sup> Association Française d'Urologie – fiches d'information - Cryptorchidie (intervention pour ectopie testiculaire, testicule palpable) 30/05/2012- <http://urofrance.org/outils-et-recommandations/fiches-dinformation.html>.

<sup>5</sup> AFU – référentiel du collège français des urologues – pathologies génitoscrotales chez l'homme et le garçon – cryptorchidie - <http://urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/pathologies-genito-scrotales.html>

<sup>6</sup> Martin Ritzen E, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, Jorgensen N, Kollin C, Lindahl S, Lackgren G, Main KM, Nordenskjold A, Rajpert-De Meyts E, Soder O, Taskinen S, Thorsson A, Thorup J, Toppari J, Virtanen H. Nordic consensus on treatment of undescended testes. Acta Pædiatrica. 2007 ; 96 :638–43

Une revue systématique<sup>7</sup> avait pour objectif de comparer l'efficacité du traitement hormonal par hCG ou LHRH et le traitement chirurgical de la cryptorchidie. Les études sélectionnées publiées entre 1980 et 2012 devaient concerner des garçons prépubères et avoir au moins un groupe contrôle. Dans cette revue, une étude randomisée, de faible niveau de preuve, a comparé le traitement par hCG à un placebo : le pourcentage de succès a été de 23% en cas de cryptorchidie bilatérale et de 15% en cas de cryptorchidie unilatérale versus 0% dans le groupe placebo. Quatre études ont comparé l'efficacité de la LHRH à celle de l'hCG : trois études randomisées de faible niveau de preuve et une étude de cohorte. Dans les études randomisées, le taux de succès a été compris entre 5,9% et 23% pour l'hCG. Dans l'étude de cohorte, le taux de succès avec l'hCG a été de 34,5%. Aucune étude n'a donné d'information sur le suivi des patients concernant le cancer testiculaire ou la fertilité.

Les effets indésirables du traitement hormonal ont été principalement virilisants (74% des enfants dans une étude) : pilosité, augmentation de la taille du pénis, érections et comportementaux : agressivité, peu intenses et transitoires (résolutifs dans les 6 mois).

Le traitement chirurgical a été évalué au travers de 26 études dont 5 randomisées contrôlées (comparant la laparotomie à la laparoscopie) et 21 cohortes, dont 20 rétrospectives. Parmi ces 26 études, 4 études randomisées ont été considérées comme de bonne qualité et 1 étude de cohorte comme acceptable. Le taux de succès a été compris entre 33 et 100% selon la position du testicule (inguinal ou abdominal) et la technique chirurgicale (qui dépend aussi de la localisation). Il a été globalement de 96,4% pour l'orchidopexie primaire (testicule palpable), de 78,7% pour l'abaissement en 1 temps (testicule non palpable) et de 86% pour l'abaissement en 2 temps. Le taux d'atrophies a été mentionné dans 5 études : 1,83% (0-4%) en cas d'orchidopexie primaire, 28,1% (22-67%) en cas d'abaissement en 1 temps et 8,2% (0-12%) en cas d'abaissement en 2 temps.

De rares cas d'effets indésirables liés à l'abord laparoscopique ont été signalés, non spécifiques à l'orchidopexie.

Les auteurs ont conclu à une efficacité du traitement hormonal légèrement supérieure au placebo, suggérant que ce traitement peut être approprié chez certains patients et à une efficacité du traitement chirurgical supérieure en moyenne à 75%.

## 06.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> juillet 2007 au 30 juin 2010).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf annexe). Elles ont notamment concerné les paragraphes contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi, effets indésirables.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

## 06.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2014), les spécialités GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO ne sont pas suffisamment prescrites en ville pour figurer dans ce panel.

---

<sup>7</sup> Penson D, Krishnaswami S, Jules A, McPheeters M L. Effectiveness of Hormonal and Surgical Therapies for Cryptorchidism: A Systematic Review. PEDIATRICS. 2013 ; 131 :e1897-e1907

## 06.4 Résumé & discussion

L'efficacité du traitement hormonal de la cryptorchidie par hCG est comprise entre 5,9 et 34,5 % selon les études, l'efficacité du traitement chirurgical entre 33 et 100% selon les études, la position du testicule (inguinal ou abdominal) et la technique chirurgicale utilisée qui dépend aussi de la localisation du testicule. Le taux moyen d'atrophie après intervention chirurgicale est compris entre 1,83 et 28,1% selon les études et la technique chirurgicale employée. Les études ont été considérées pour la plupart de faible niveau de preuve pour les deux types de traitement. Les effets indésirables du traitement hormonal ont été des signes de maturation sexuelle précoce qui seraient peu intenses et transitoires et des effets à long terme sur la fertilité, considérés comme délétères dans une recommandation, non mentionnés dans une revue systématique.

Les recommandations ou documents d'information ne préconisent plus ce traitement, au moins avant l'âge de 4 ans, alors que la prise en charge thérapeutique se fait à partir de 1 an et avant l'âge de deux ans pour limiter les risques d'atrophie du testicule et ses retentissements sur la stérilité, ou le réservent « à certains patients » dont les caractéristiques ne sont pas précisées.

Dans les autres indications, les nouvelles données d'efficacité et de tolérance ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

## 07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

### 07.1 Traitement de la stérilité et exploration de la fonction leydigienne

Les données acquises de la science sur la stérilité par anovulation ou dysovulation, le déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées, le traitement de la stérilité par insuffisance de la spermatogenèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, en association avec les FSH ou H.M.G, le test à l'hCG pour l'exploration de la fonction Leydigienne du testicule et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte<sup>8,9</sup>).

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 10 décembre 2008, la place des spécialités GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO dans la stratégie thérapeutique et diagnostique de ces indications n'a pas été modifiée.

### 07.2 Cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique.

En raison de taux de succès inférieurs à ceux du traitement chirurgical, d'événements indésirables à type de virilisation transitoire ainsi que de possibles conséquences sur la spermatogénèse à long terme, le traitement par gonadotrophine chorionique n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de la cryptorchidie.

Le traitement chirurgical (orchidopexie) est actuellement le traitement de référence.

---

<sup>8</sup> Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la pratique clinique. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique. Paris : CNGOF; 2010 [consulté le 18 mars 2015]. Disponible sur : [http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/RPC\\_INFERTILITE\\_2010.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_INFERTILITE_2010.pdf)

<sup>9</sup> Penson D, Krishnaswami S, Jules A, McPheeters M L. Effectiveness of Hormonal and Surgical Therapies for Cryptorchidism: A Systematic Review. Pediatrics 2013;131(6):e1897-907.

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

### 08.1 Service Médical Rendu

#### 8.1.1 Dans le traitement de la stérilité

- ▮ L'infertilité altère profondément la qualité de vie des couples.
- ▮ Les spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de 1<sup>ère</sup> intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO reste important dans les indications « Chez la femme, en association avec les FSH ou HMG : traitement de la stérilité par anovulation ou dysovulation, déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées quelques heures avant la ponction. » et « Chez l'homme : traitement de la stérilité par insuffisance de la spermatogenèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, en association avec les FSH ou HMG »**

#### 8.1.2 Cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique

- ▮ La cryptorchidie a pour conséquence une augmentation du risque d'infertilité et de cancer testiculaire.
- ▮ Les spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible
- ▮ Il existe une alternative thérapeutique : intervention chirurgicale (orchidopexie).
- ▮ Ces spécialités n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de la cryptorchidie.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO est insuffisant dans l'indication « Cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique. »**

#### 8.1.3 Test à l'hCG pour l'exploration de la fonction Leydigienne du testicule

- ▮ Les affections concernées par le test diagnostique à l'hCG peuvent être associées à une morbidité importante ou participer à une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ Il s'agit d'un test diagnostique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives.
- ▮ Il s'agit d'un test diagnostique de première intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO reste important dans l'indication « Test à l'hCG pour l'exploration de la fonction Leydigienne du testicule »**



## 09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :

« **Chez la femme**

- En association avec les FSH ou HMG :
  - o traitement de la stérilité par anovulation ou dysovulation
  - o déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées quelques heures avant la ponction.

**Chez l'homme:**

- Traitement de la stérilité par insuffisance de la spermatogenèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, en association avec les FSH ou HMG
- Test à l'hCG pour l'exploration de la fonction Leydigienne du testicule »

et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « Cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique ».

Tenant compte du SMR insuffisant octroyé à GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO dans l'indication « Cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique. » et au vu des motivations ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités dans cette indication.

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.



## ANNEXE

### GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable

RCP en vigueur à la date du 10/12/2008 vs RCP en vigueur en avril 2013

*Les modifications sont indiquées par le surlignage*

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable	
RCP à la date du 10/12/2008	RCP en vigueur (avril 2013)
<b>1. DENOMINATION</b>	<b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b>
GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/1 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral intramusculaire	GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 U.I./1 ml, poudre et solvant pour solution injectable
<b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b>	<b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b>
<u>Lyophilisat :</u> GONADOTROPHINE CHORIONIQUE (HCG) 5000 UI Hydrogénophosphate de sodium anhydre..... 0,25 mg Dihydrogénophosphate de sodium anhydre..... 0,25 mg Carmellose sodique ..... 0,05 mg Mannitol ..... 5,00 mg <u>Solution :</u> Chlorure de sodium..... 9,00 mg Eau pour préparations injectables..... q.s.p 1,00 ml. Lyophilisat et solution pour 1 ml de solution reconstituée	GONADOTROPHINE CHORIONIQUE (HCG) 5000 UI Pour 1 ml de solution reconstituée Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1
<b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b>	<b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b>
Lyophilisat et solution pour usage parentéral intramusculaire.	Poudre et solvant pour solution injectable.
<b>4. DONNEES CLINIQUES</b>	<b>4. DONNEES CLINIQUES</b>
<b>4.1 Indications thérapeutiques</b>	<b>4.1 Indications thérapeutiques</b>

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable

RCP à la date du 10/12/2008

RCP en vigueur (avril 2013)

**Chez la femme :**

en association avec les FSH ou H.M.G. :

- traitement de la stérilité par anovulation ou dysovulation,
- déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées quelques heures avant la ponction.

**Chez l'homme :**

- traitement de la stérilité par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, en association avec les FSH ou H.M.G,
- cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique,
- test à l'hCG pour l'exploration de la fonction Leydigienne du testicule.

**Chez la femme :**

En association avec les FSH ou H.M.G. :

- traitement de la stérilité par anovulation ou dysovulation,
- déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées quelques heures avant la ponction.

**Chez l'homme :**

- traitement de la stérilité par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, en association avec les FSH ou H.M.G,
- cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique,
- test à l'hCG pour l'exploration de la fonction Leydigienne du testicule.

**4.2 Posologie et mode d'administration**

**4.2 Posologie et mode d'administration**

Après mise en solution du lyophilisat dans le solvant, la solution doit être administrée immédiatement et exclusivement par voie intramusculaire.

**Chez la femme :**

en association avec les FSH ou H.M.G. :

- traitement de la stérilité par anovulation ou dysovulation,
- déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées quelques heures avant la ponction.

3 000 UI à 10 000 UI, 24 à 48 heures après la dernière injection d'H.M.G.

**Chez l'homme :**

- traitement de la stérilité par déficience de la spermatogénèse en particulier en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, en association avec les FSH ou H.M.G : 1 500 UI à 3 000 UI 2 fois par semaine pendant 6 à 18 mois,
- cryptorchidie, en l'absence d'obstacle anatomique : à titre indicatif : 100 UI/kg tous les 4 jours, pendant 3 à 4 semaines.

Après mise en solution du lyophilisat dans le solvant, la solution doit être administrée immédiatement et exclusivement par voie intramusculaire.

**Chez la femme**

En association avec les FSH ou H.M.G. :

- traitement de la stérilité par anovulation ou dysovulation,
- déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées quelques heures avant la ponction.

3 000 UI à 10 000 UI, 24 à 48 heures après la dernière injection d'H.M.G.

**Chez l'homme**

- traitement de la stérilité par déficience de la spermatogénèse en particulier en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, en association avec les FSH ou H.M.G : 1 500 UI à 3 000 UI 2 fois par semaine pendant 6 à 18 mois,
- cryptorchidie, en l'absence d'obstacle anatomique : à titre indicatif : 100 UI/kg tous les 4 jours, pendant 3 à 4 semaines.

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable

RCP à la date du 10/12/2008

RCP en vigueur (avril 2013)

- test à l'hCG pour l'exploration de la fonction leydigienne du testicule :
  - \* chez l'enfant : habituellement 6 ou 7 injections de 1 500 UI, à raison d'une injection de 1 500 UI par jour, tous les 2 à 3 jours.
  - \* chez l'adulte : habituellement 6 ou 7 injections de 5 000 UI, à raison d'une injection de 5 000 UI par jour, tous les 2 à 3 jours.

- test à l'hCG pour l'exploration de la fonction leydigienne du testicule :
  - \* chez l'enfant : habituellement 6 ou 7 injections de 1 500 UI, à raison d'une injection de 1 500 UI par jour, tous les 2 à 3 jours.
  - \* chez l'adulte : habituellement 6 ou 7 injections de 5 000 UI, à raison d'une injection de 5 000 UI par jour, tous les 2 à 3 jours.

#### 4.3 Contre-indications

##### Chez l'homme et la femme :

- tumeurs hypophysaires,
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

##### Chez la femme :

- tumeurs ovariennes,
- dystrophies ovariennes,
- ne pas utiliser chez la jeune fille avant 18 ans,
- cancer du sein.

##### Chez l'homme :

- tumeurs testiculaires,
- stérilité d'origine mécanique.

#### 4.3 Contre-indications

##### **Chez les hommes et chez les femmes**

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- tumeur hormono-sensible connue ou suspectée comme tumeur de l'ovaire, du sein ou de l'utérus chez les femmes et tumeur de la prostate ou du sein chez les hommes,
- tumeurs hypophysaire ou hypothalamique,
- insuffisance gonadique primaire,
- endocrinopathies extra-gonadiques non contrôlées,
- accidents thromboemboliques évolutifs (voir rubrique 4.4).

##### **De plus, chez les femmes**

- malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse,
- myomes utérins incompatibles avec une grossesse,
- ne pas utiliser chez les jeunes filles avant 18 ans,
- kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne, sans relation avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK),
- saignements gynécologiques d'étiologie indéterminée.

##### **De plus, chez les hommes**

- tumeurs testiculaires,

- stérilité d'origine mécanique

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

##### **Mise en garde**

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

##### **Précautions d'emploi**

En association avec les HMG et dans le but d'induire une ovulation, le produit devra être employé sous stricte surveillance médicale :

- biologique : dosage de l'estradiolémie avant le déclenchement de l'ovulation.
- échographique : nombre et diamètre des follicules afin d'éviter une intolérance en rapport avec une hyperstimulation. Ce syndrome d'hyperstimulation peut tout particulièrement être dangereux au moment du déclenchement de l'ovulation : en cas de réponse ovarienne excessive pendant la phase de stimulation, il est recommandé de supprimer l'administration d'hCG et de conseiller aux patientes de ne pas avoir de rapports sexuels pendant au moins 4 jours.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### **Mises en garde spéciales**

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

##### **Chez la femme:**

- Il existe un risque accru de grossesses multiples après induction de l'ovulation par des préparations contenant des gonadotrophines.
- Les taux de fausses couches chez les femmes poursuivant un traitement de procréation médicalement assistée sont plus élevés que dans la population non traitée.
- Après utilisation des techniques de reproduction assistée (TRA), l'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée qu'après conceptions naturelles. Ceci peut être dû à des différences dans les caractéristiques des parents (ex. : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à un risque accru de grossesses multiples.

##### **Précautions d'emploi**

##### **Chez les femmes :**

- Etant donné que les femmes infertiles suivant des techniques d'assistance à la procréation, notamment des FIV, présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence des grossesses extra-utérines peut être augmentée. Il est important de confirmer par une échographie précoce si la grossesse est intra-utérine.
- **Hyperstimulation ovarienne non souhaitée :**

Chez les patientes traitées pour stérilité en association avec les FSH ou la hMG et dans le but d'induire une ovulation, le produit devra être employé sous stricte surveillance médicale. Un suivi attentif des taux

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable

RCP à la date du 10/12/2008

RCP en vigueur (avril 2013)

L'injection d'hCG peut induire un test de grossesse faussement positif pendant 8 à 15 jours selon la dose injectée. La réalisation d'un nouveau test quelques jours plus tard est recommandée en cas de doute.

Dans le traitement des cryptorchidies, il faut surveiller l'apparition de signes éventuels de maturation sexuelle, qui nécessiteront l'arrêt du traitement.

Il a été rapporté dans la littérature que des médicaments utilisés dans le traitement de l'infertilité pourraient augmenter le risque de survenue de cancer de l'ovaire. Toutefois, cette éventualité repose actuellement sur des bases épidémiologiques insuffisantes.

d'estradiol et de la réponse ovarienne, basé sur l'examen échographique, est recommandé avant et pendant le cycle de stimulation.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut devenir un effet indésirable grave caractérisé par de volumineux kystes ovariens proches de la rupture et la survenue d'une ascite dans un tableau clinique de dysfonctionnement circulatoire (voir rubrique 4.8). En cas de réponse ovarienne excessive pendant la phase de stimulation, il est recommandé de supprimer l'administration d'hCG et de conseiller aux patientes d'éviter toute possibilité de grossesse.

- Les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>) ou une thrombophilie connue, peuvent présenter un risque augmenté d'événements thromboemboliques veineux ou artériels, au cours ou après traitement par gonadotrophines. Chez ces femmes, les bénéfices d'un traitement par FIV doivent être comparés avec les risques.
- L'injection d'hCG peut induire un test de grossesse faussement positif pendant 8 à 15 jours selon la dose injectée. La réalisation d'un nouveau test quelques jours plus tard est recommandée en cas de doute.
- Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas encore été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Chez les hommes :

Le traitement par hCG augmente la production d'androgènes. Par conséquent les patients présentant une insuffisance cardiaque latente ou manifeste, une insuffisance rénale ou une hypertension artérielle doivent être maintenus sous stricte surveillance médicale dans la mesure où l'augmentation de la production d'androgènes peut parfois entraîner une

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable

RCP à la date du 10/12/2008

RCP en vigueur (avril 2013)

**aggravation ou une récurrence de ces affections.**

L'hCG doit être utilisée avec prudence chez les jeunes garçons pré-pubères pour éviter **une maturation épiphysaire** ou une maturation sexuelle précoce. **La maturation du squelette doit être surveillée régulièrement.**

**4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

**4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Sans objet

**Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.**

**4.6 Grossesse et allaitement**

**4.6 Grossesse et allaitement**

Les gonadotrophines sont actuellement utilisés comme inducteurs de l'ovulation, en association avec les analogues de la GnRH, en vue d'obtenir une grossesse. La grossesse ne représente donc pas une indication de ces produits.

Toutefois, l'expérience montre que certaines femmes, après induction de l'ovulation lors d'un précédent cycle, développent une grossesse *sans en avoir connaissance* et entreprennent de ce fait une nouvelle stimulation ovarienne.

Les données actuellement disponibles sur les effets de cette classe de produits au cours de la grossesse sont les suivantes : chez l'animal, les études effectuées n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation des gonadotrophines, sur des effectifs limités de grossesses exposées, n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse

Les gonadotrophines sont actuellement utilisées comme inducteurs de l'ovulation, en association avec les analogues de la GnRH, en vue d'obtenir une grossesse. La grossesse ne représente donc pas une indication de ces produits.

Toutefois, l'expérience montre que certaines femmes, après induction de l'ovulation lors d'un précédent cycle, développent une grossesse *sans en avoir connaissance* et entreprennent de ce fait une nouvelle stimulation ovarienne.

Les données actuellement disponibles sur les effets de cette classe de produits au cours de la grossesse sont les suivantes : chez l'animal, les études effectuées n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation des gonadotrophines, sur des effectifs limités de grossesses exposées, n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

**4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

**4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

**4.8 Effets indésirables**

Aux doses habituelles pas de toxicité, mais à fortes doses il peut survenir une rétention hydrosodée.

**En cas d'association avec l'hMG**

Accidents d'hyperstimulation ovarienne : augmentation de la taille des ovaires, prise de poids, douleurs abdominales, nausées et vomissements, élévation trop importante du taux d'estradiol plasmatique, en rapport avec des kystes ovariens bilatéraux. Possibilité de rupture de kyste ovarien, de fuite liquidienne extravasculaire avec oedème interstitiel, éventuellement ascite, hydrothorax, hémococoncentration, hyperaldostéronisme secondaire, hypercoagulabilité. De très rares accidents thrombo-emboliques artériels et veineux ont été rapportés dans ce contexte.

Arrêter le traitement immédiatement et ne pas injecter l'hCG si le taux d'estradiol plasmatique est trop important.

Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de l'urine humaine. Ceci s'applique également à des agents pathogènes jusqu'ici inconnus. Ce risque est cependant limité par le procédé d'extraction/purification qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale, dont la capacité a été validée sur des virus modèles et notamment pour le VIH, les Herpès virus et les Papillomavirus.

Aucun cas de contamination virale associée à l'administration de gonadotrophine extraite de l'urine humaine n'a été rapporté.

Très rares cas de réactions locales au niveau du point d'injection (douleur, rougeur, prurit).

Très rares cas de réactions d'hypersensibilité à type d'urticaire ou

**Affections du système immunitaire**

Très rares cas de réactions d'hypersensibilité à type d'urticaire ou d'œdème de Quincke.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Très rares cas d'éruptions cutanées.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Très rares cas de réactions locales au niveau du point d'injection (brûlure, douleur, rougeur, prurit, œdème pouvant être d'origine allergique).

Rares cas de fièvre.

**Infections et infestations**

Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de l'urine humaine. Ceci s'applique également à des agents pathogènes jusqu'ici inconnus. Ce risque est cependant limité par le procédé d'extraction/purification qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale, dont la capacité a été validée sur des virus modèles et notamment pour le VIH, les Herpès virus et les Papillomavirus.

Aucun cas de contamination virale associée à l'administration de gonadotrophine extraite de l'urine humaine n'a été rapporté.

**Chez les femmes :****Affections vasculaires**

De très rares accidents thromboemboliques artériels et veineux ont été associés au traitement par FSH/hCG, généralement associés avec un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Hyperaldostéronisme secondaire, hypercoagulabilité, généralement associés avec un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.



d'œdème de Quincke.

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Hydrothorax (complication d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère).

**Affections gastro-intestinales**

Douleurs abdominales et symptômes gastrointestinaux tels que nausées et diarrhées liés à un SHSO modéré. Ascites (complication d'un SHSO sévère).

**Affections des organes de reproduction et du sein**

Hyperstimulation ovarienne non souhaitée, syndrome d'hyperstimulation ovarienne léger à sévère (SHSO, voir rubrique 4.4).

Les signes et symptômes cliniques d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) d'intensité légère sont des problèmes gastro-intestinaux (douleurs, nausées, diarrhée), mastodynies et une augmentation de volume discrète à modérée des ovaires ainsi que des kystes ovariens. Des anomalies transitoires du bilan fonctionnel hépatique ont été rapportées. Elles peuvent être associées à des anomalies morphologiques à la biopsie hépatique.

Dans de rares cas, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère est susceptible de menacer le pronostic vital. Il se caractérise par de volumineux kystes ovariens bilatéraux avec risque de rupture, une fuite liquidienne extravasculaire avec œdème interstitiel, une prise de poids, une ascite, un hydrothorax, des accidents thromboemboliques artériels ou veineux.

**Investigations**

Prise de poids pouvant être en rapport avec un SHSO sévère.

Hémoconcentration en rapport avec un SHSO.

*Chez les hommes :*

**Affections des organes de reproduction et du sein**

Un traitement par hCG peut potentiellement provoquer une gynécomastie.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Aux doses habituelles pas de toxicité, mais à fortes doses il peut survenir une rétention hydrosodée secondaire à l'augmentation de production d'androgènes (voir rubrique 4.4).

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable	
RCP à la date du 10/12/2008	RCP en vigueur (avril 2013)
<b>4.9 Surdosage</b>	<b>4.9 Surdosage</b>
Sans objet.	Un surdosage en gonadotrophine chorionique peut révéler ou majorer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO).
<b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b>	<b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b>
<b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b>	<b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b>
<p>GONADOTROPHINES CHORIONIQUES Code ATC : G03GA01 (G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles). L'hCG est extraite de l'urine de femme enceinte. Les effets de l'hCG sont ceux de la LH :</p> <p><u>Chez la femme :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>déclenchement de l'ovulation (après stimulation suffisante par FSH), développement du corps jaune et stimulation de la sécrétion de progestérone.</li> </ul> <p><u>Chez l'homme :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>différenciation des cellules de Leydig et stimulation de la sécrétion d'androgènes par ces cellules.</li> </ul>	<p><b>Classe pharmacothérapeutique: GONADOTROPHINES.</b> <b>Code ATC: G03GA01</b> <b>(G : système génito-urinaire et hormones sexuelles).</b></p> <p>L'hCG est extraite de l'urine de femme enceinte. Les effets de l'hCG sont ceux de la LH :</p> <p><b><u>Chez la femme :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>déclenchement de l'ovulation (après stimulation suffisante par FSH), développement du corps jaune et stimulation de la sécrétion de progestérone.</li> </ul> <p><b><u>Chez l'homme :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>différenciation des cellules de Leydig et stimulation de la sécrétion d'androgènes par ces cellules.</li> </ul>
<b>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</b>	<b>5.2 Propriétés pharmacocinétique</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>L'hCG est une glycoprotéine hydrosoluble.</li> <li>Après administration orale l'hormone est détruite par les enzymes gastro-intestinales, mais elle conserve son activité après l'injection intramusculaire. En clinique humaine, l'administration doit être faite exclusivement par voie intramusculaire.</li> </ul> <p>Sa durée d'action et son métabolisme sont encore mal précisés.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'hCG est une glycoprotéine hydrosoluble.</li> <li>Après administration orale l'hormone est détruite par les enzymes gastro-intestinales, mais elle conserve son activité après l'injection intramusculaire. En clinique humaine, l'administration doit être faite exclusivement par voie intramusculaire.</li> </ul> <p>Sa durée d'action et son métabolisme sont encore mal précisés.</p>
<b>5.3 Données de sécurité précliniques</b>	<b>5.3 Données de sécurité précliniques</b>

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable	
RCP à la date du 10/12/2008	RCP en vigueur (avril 2013)
Sans objet.	Sans objet.
<b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b>	<b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b>
	<b>6.1 Liste des excipients</b> <u>Lyophilisat :</u> Hydrogénophosphate de sodium anhydre, dihydrogénophosphate de sodium anhydre, carmellose sodique, mannitol. <u>Solution :</u> Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.
<b>6.1 Incompatibilités</b>	<b>6.2 Incompatibilités</b>
	En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
<b>6.2 Durée de conservation</b>	<b>6.3 Durée de conservation</b>
3 ans.	3 ans. Après ouverture/reconstitution/dilution : le produit doit être utilisé immédiatement.
<b>6.3 Précautions particulières de conservation</b>	<b>6.4 Précautions particulières de conservation</b>
A conserver à une température inférieure ou égale à 25°C.	A conserver à une température inférieure ou égale à 25°C.
<b>6.4 Nature et contenance du récipient</b>	<b>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</b>
Lyophilisat en ampoule bouteille de verre blanc (type I) de 2 ml + 1 ml de solution en ampoule bouteille de verre blanc (type I).	Lyophilisat en ampoule <b>One Point Cut (OPC)</b> de verre blanc (type I) de 2 ml + 1 ml de solution en ampoule <b>One Point Cut (OPC)</b> de verre blanc (type I).
<b>6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation</b>	<b>6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation</b>
	Pas d'exigences particulières.

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable	
RCP à la date du 10/12/2008	RCP en vigueur (avril 2013)
	<b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
	<b>MSD France</b> 34, avenue Léonard de Vinci 92400 COURBEVOIE
<b>7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE</b>	<b>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
304 580.7 : 1 ml de solution en ampoule (verre) + lyophilisat en ampoule (verre), boîte de 1.	304 580-7 : 1 ml de solution en ampoule (verre) + lyophilisat en ampoule (verre), boîte de 1.
<b>8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</b>	
Liste I. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme, en urologie ou en pédiatrie.	
<b>9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>	
<b>Laboratoires ORGANON</b> 10 rue Godefroy Immeuble Optima 92821 PUTEAUX CEDEX	
	<b>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</b>
	[à compléter par le titulaire]
<b>10. DATE D'APPROBATION/REVISION</b>	<b>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE</b>

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable	
RCP à la date du 10/12/2008	RCP en vigueur (avril 2013)
	[à compléter par le titulaire]
	<b>11. DOSIMETRIE</b>
	Sans objet.
	<b>12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES</b>
	Sans objet.
	<b>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</b>
	<p>Liste I.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme, en urologie ou en pédiatrie.</p>