

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 avril 2017***Date d'examen par la Commission : 22 mars 2017****follitropine delta*****REKOVELLE 12 microgrammes/0,36 ml, solution injectable**

B/1 (CIP : 34009 300 844 5 8)

REKOVELLE 36 microgrammes/1,08 ml, solution injectable

B/1 (CIP : 34009 300 844 6 5)

REKOVELLE 72 microgrammes/2,16 ml, solution injectable

B/1 (CIP : 34009 300 844 72)

Laboratoire FERRING SAS

| | |
|----------------------|--|
| Code ATC | G03GA10 (Stimulant de l'ovulation) |
| Motif de l'examen | Inscription |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication concernée | « Stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples, chez les femmes entreprenant un programme d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) tel que la fécondation in vitro (FIV) ou la FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). Il n'y a pas d'expérience clinique avec Rekovelle® dans le cadre d'un protocole long avec agoniste de la GnRH » |

| | |
|--|---|
| SMR | Important |
| ASMR | <p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la non infériorité démontrée de REKOVELLE par rapport à GONAL-f sur les taux de grossesse et d'implantation, évolutives, - mais avec une marge importante de non infériorité, cliniquement significative, - du nombre inférieur d'hyperstimulations ovariennes observées avec REKOVELLE, par rapport à GONAL-f, sans différence significative, - le besoin thérapeutique théoriquement couvert, <p>la Commission considère que REKOVELLE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à GONAL-f dans la stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples, chez les femmes entreprenant un programme d'assistance médicale à la procréation.</p> |
| ISP | REKOVELLE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Traitement de première intention dans la stimulation de l'ovulation en vue d'une fécondation <i>in vitro</i> avec ou sans ICSI. |
| Recommandations | <p>► Demandes de données</p> <p>La Commission souhaite disposer des données mentionnées au paragraphe 8.4 lors de sa prochaine évaluation.</p> |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | 12 décembre 2016 (procédure centralisée) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie médicale, en gynécologie-obstétrique ou en endocrinologie, diabétologie et nutrition. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. |
| Classification ATC | 2016 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 G03GA10 Follitropine delta |

02 CONTEXTE

Le laboratoire demande l'inscription de REKOVELLE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples, chez les femmes entreprenant un programme d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) tel que la fécondation in vitro (FIV) ou la FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). Il n'y a pas d'expérience clinique avec Rekovelle dans le cadre d'un protocole long avec agoniste de la GnRH ».

Le principe actif de REKOVELLE est la follitropine delta, première FSH recombinante (r-hFSH) produite à partir d'une lignée cellulaire humaine.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples, chez les femmes entreprenant un programme d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) tel que la fécondation in vitro (FIV) ou la FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). Il n'y a pas d'expérience clinique avec Rekovelle dans le cadre d'un protocole long avec agoniste de la GnRH. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles de la fertilité.

Posologie

La posologie de REKOVELLE est individualisée pour chaque patiente et a pour objectif d'obtenir une réponse ovarienne associée à un profil favorable de tolérance/efficacité, c'est-à-dire a pour objectif d'obtenir un nombre suffisant d'ovocytes prélevés et de réduire le nombre d'interventions

pour prévenir le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). REKOVELLE est dosé en microgrammes (voir rubrique 5.1). Le schéma posologique est spécifique à REKOVELLE et la dose en microgrammes ne peut pas être appliquée à d'autres gonadotrophines.

Pour le premier cycle de traitement, la posologie quotidienne individualisée est déterminée en fonction du taux sérique d'hormone anti-müllérienne (AMH) de la patiente et de son poids corporel. La posologie doit être basée sur un dosage d'AMH récent (c'est-à-dire réalisé au cours des 12 derniers mois), mesuré par le test diagnostique du laboratoire Roche suivant: test immunologique ELECSYS AMH Plus (voir section 4.4). La posologie quotidienne individualisée doit être maintenue pendant toute la durée de la stimulation. Chez les femmes ayant un taux d'AMH <15 pmol/L, la dose quotidienne est de 12 microgrammes, indépendamment du poids corporel. Chez les femmes ayant un taux d'AMH ≥15 pmol/L, la dose quotidienne décroît de 0,19 à 0,10 microgrammes/kg en fonction de l'augmentation du taux d'AMH (Tableau 1). La dose doit être arrondie au 0,33 microgramme le plus proche pour correspondre à la graduation du stylo pour injection. La dose quotidienne maximale pour le premier cycle de traitement est de 12 microgrammes.

Pour le calcul de la dose de REKOVELLE, le poids corporel doit être mesuré sans chaussures ni manteau, juste avant le début de la stimulation.

Tableau 1 : Schéma d'administration

| Taux d'AMH (pmol/L) | <15 | 15-16 | 17 | 18 | 19-20 | 21-22 | 23-24 | 25-27 | 28-32 | 33-39 | ≥40 |
|------------------------------------|-----|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Dose quotidienne fixe de Rekovelle | 12 | 0,19 | 0,18 | 0,17 | 0,16 | 0,15 | 0,14 | 0,13 | 0,12 | 0,11 | 0,10 |
| | µg | µg/kg | | | | | | | | | |

Le taux d'AMH doit être exprimé en pmol/L et doit être arrondi au nombre entier le plus proche. Si le taux d'AMH est exprimé en ng/mL, le taux doit être converti en pmol/L en le multipliant par 7,14 avant utilisation (ng/mL x 7,14 = pmol/L).
µg : microgrammes

Le traitement par REKOVELLE doit être initié 2 ou 3 jours après le début du cycle menstruel, et doit être poursuivi jusqu'à ce qu'un développement folliculaire adéquat (≥3 follicules ≥17 mm) ait été obtenu, ce qui se produit en moyenne vers le neuvième jour de traitement (entre 5 et 20 jours). Une injection unique de 250 microgrammes de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) recombinante ou de 5 000 UI d'hCG est administrée pour induire la maturation folliculaire finale. Chez les patientes ayant un développement folliculaire excessif (plus de 25 follicules ≥12 mm), le traitement par Rekovelle doit être arrêté et le déclenchement de la maturation folliculaire finale par hCG ne doit pas être réalisé.

Pour les cycles de traitement ultérieurs, la dose quotidienne de REKOVELLE doit être maintenue ou modifiée en fonction de la réponse ovarienne de la patiente au cours du cycle précédent. Si la patiente a présenté une réponse ovarienne adéquate au cours du cycle précédent sans développer de SHO, la même dose quotidienne devra être utilisée. En cas d'hypo-réponse ovarienne au cours du cycle précédent, la dose quotidienne du cycle suivant devra être augmentée de 25% ou 50%, selon le degré de réponse observé. En cas d'hyper-réponse ovarienne au cours du cycle précédent, la dose quotidienne du cycle suivant devra être diminuée de 20% ou 33%, selon le degré de réponse observé. Chez les patientes ayant développé un SHO ou ayant été à risque de développer un SHO au cours d'un précédent cycle, la dose quotidienne du cycle suivant sera inférieure de 33% à la dose utilisée dans le cycle ayant induit un SHO ou un risque de SHO. La dose quotidienne maximale est de 24 microgrammes.

Patientes avec insuffisance rénale et hépatique

La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de REKOVELLE chez les patientes présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été spécifiquement étudiées dans des études cliniques. Bien que limitées, les données n'indiquent pas la nécessité d'appliquer un schéma d'administration de REKOVELLE différent dans cette population de patientes (voir rubrique 4.4).

Patientes anovulatoires présentant un syndrome des ovaires polykystiques

Aucune étude n'a été réalisée chez des patientes anovulatoires présentant un syndrome des ovaires polykystiques. Des patientes normo-ovulatoires ayant des ovaires polykystiques ont été incluses dans les études cliniques (voir la rubrique 5.1).

Population âgée

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de REKOVELLE dans la population âgée.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de REKOVELLE dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

La cartouche est conçue pour être utilisée en association avec le stylo pour injection REKOVELLE. REKOVELLE doit être administré par voie sous-cutanée, de préférence dans la paroi abdominale. La première injection doit être effectuée sous surveillance médicale directe. Les patientes doivent être entraînées à l'utilisation du stylo pour injection REKOVELLE et à la réalisation des injections. L'auto-injection ne doit être réalisée que par des patientes très motivées, correctement formées et pouvant disposer de conseils avisés.

Pour les instructions relatives à l'administration avec le stylo pour injection REKOVELLE, veuillez vous reporter au "Mode d'emploi" fourni avec le stylo. »

05 BESOIN MEDICAL

Environ un couple sur six consultera pour demander une aide à la conception.

Les principales causes de stérilité sont les troubles de l'ovulation, les pathologies tubopéritonéales, post-infectieuses ou l'endométriose, les anomalies de l'interaction glaire-spermatozoïde, la stérilité masculine, la stérilité inexplicée.

Après 2 ans de rapports réguliers, la fécondabilité d'un couple infertile non traité (c'est-à-dire, la probabilité de concevoir par cycle) est de 4%, et de 0,4% après 5 ans.

Un bilan étiologique de la stérilité est requis chez les couples infertiles avant de décider d'une stratégie de traitement. Il est indispensable d'évaluer l'ensemble des facteurs d'infertilité du couple. Ce bilan comportera au minimum un contrôle de la perméabilité tubaire, des dosages hormonaux de base, un spermogramme et la recherche de facteurs de risque thromboembolique.

Le but du traitement est d'obtenir une grossesse monofoetale évolutive.

Le schéma thérapeutique doit être adapté à chaque patiente, en fonction de l'indication, de son âge, de sa réponse ovarienne, du rang de tentative et des effets indésirables potentiels.

Les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) consistent en la manipulation des gamètes, avec ou sans fécondation in vitro (FIV), dans le but d'obtenir une grossesse chez un couple qui risquerait de demeurer infécond sans cela. La fécondation in vitro (FIV) reproduit au laboratoire la fécondation naturelle. Une première étape consiste à réaliser une stimulation ovarienne, dans l'objectif d'avoir un développement multi folliculaire. Le protocole associe généralement une gonadotrophine à un blocage hypophysaire par analogue de la GnRH, agoniste ou antagoniste. Le blocage permet d'éviter une ovulation spontanée avant le développement de tous les follicules.

Lorsque les follicules sont matures et que l'ovulation a été déclenchée, les ovocytes sont recueillis par ponction transvaginale. Ils sont mis en fécondation par les spermatozoïdes in vitro. Le transfert des embryons dans l'utérus maternel est réalisé du 2ème au 6ème jour de développement embryonnaire (respectivement stade de clivage et de blastocyste).

Lors d'une fécondation in vitro avec micromanipulation (ICSI, IntraCytoplasmic Sperm Injection) un spermatozoïde est injecté dans le cytoplasme de chaque ovocyte fécondable, tandis que, dans la FIV « classique », les spermatozoïdes et les ovocytes sont seulement mis en contact et la fécondation se passe naturellement.

Si le nombre d'embryons obtenus est supérieur au nombre d'embryons transférés, les embryons « surnuméraires » qui présentent des critères de développement satisfaisants peuvent être congelés et pourront être utilisés ultérieurement par le couple pour un nouveau transfert embryonnaire : c'est le transfert d'embryons congelés (TEC). La politique de transfert et de congélation doit être discutée avec le couple. Le nombre d'embryons transférés doit tenir compte de l'âge et du terrain de la patiente, des tentatives antérieures, du taux de fécondation et de la qualité embryonnaire.

Il existe huit spécialités qui sont indiquées dans la stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples, chez les femmes entreprenant un programme d'assistance médicale à la procréation, dont cinq à activité FSH seule (cf paragraphe 06: comparateurs cliniquement pertinents).

Le besoin thérapeutique est donc théoriquement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Gonadotrophines à activité FSH seule :

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT* identique oui / non | Indication** | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|--|--------------------------------|--|---------------------------|-----------|-------------------|-------------------------------|
| Fostimonkit (Urofollitropine) <i>Genevrier</i> | Oui | Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation in vitro (FIV), le transfert intratubaire de gamètes (GIFT) et le transfert intratubaire de zygotes (ZIFT). | 16/10/2013 Inscription | Important | ASMR V | Oui |
| Gonal-f (Follitropine alpha - recombinante) <i>Merck Serono</i> | Oui | Stimulation de la croissance folliculaire multiple, chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) telles que la fécondation in-vitro (FIV), le transfert intratubaire de gamètes et le transfert intratubaire de zygotes. | 15/10/2014 RI | Important | - | Oui |
| Bemfola (Follitropine alpha - recombinante) (biosimilaire de Gonal-f) <i>Gedeon richter france.</i> | Oui | Cf Gonal-f | 03/12/2014 Inscription | Important | ASMR V | Oui |
| Ovaleap (Follitropine alpha - recombinante) (biosimilaire de Gonal-f) <i>Teva Santé</i> | Oui | Cf Gonal-f | 25/11/2015 Inscription | Important | ASMR V | Oui |
| Puregon (Follitropine bêta - recombinante) <i>MSD</i> | Oui | Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée (par exemple fécondation in vitro avec transfert d'embryon [Fivete], transfert de gamètes dans les trompes [Gift], injection intracytoplasmique de spermatozoïde [ICSI]). | 16/09/2015 RI | Important | - | Oui |

*classe pharmaco-thérapeutique ; ** : pour les spécialités dont l'AMM comporte plusieurs indications, seule l'indication comparable à celle de REKOVELLE figure dans le tableau ; RI : renouvellement d'inscription

Gonadotrophines ayant une activité FSH et LH :

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT* identique oui / non | Indication** | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|---|--------------------------------|--|---------------------------|-----------|----------------|----------------------------|
| Menopur (Ménotropine) <i>Ferring</i> | Oui | Stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) [par exemple, fécondation in vitro avec transfert d'embryon (FIVETE), transfert intratubaire de gamètes (GIFT), injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)]. | 16/10/2013 Inscription | Important | ASMR V | Oui |
| Fertistartkit (Hormone folliculo stimulante hormone lutéinisante humaine) <i>Genevrier</i> | Oui | Hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation in vitro (FIV). | 02/12/2015 Inscription | Important | ASMR V | Oui |

*classe pharmaco-thérapeutique ; ** : pour les spécialités dont l'AMM comporte plusieurs indications, seule l'indication comparable à celle de REKOVELLE figure dans le tableau

Stimulant folliculaire à activité prolongée :

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT* identique oui / non | Indication** | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|---|--------------------------------|---|---------------------------|-----------|----------------|----------------------------|
| Elonva (Corifollitropine alfa - recombinante) <i>MSD</i> | Oui | Stimulation ovarienne contrôlée (SOC) en association avec un antagoniste de la GnRH pour induire le développement de follicules multiples chez les femmes traitées dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP). | 22/09/2010 Inscription | Important | ASMR V | Oui |

*classe pharmaco-thérapeutique ; ** : pour les spécialités dont l'AMM comporte plusieurs indications, seule l'indication comparable à celle de REKOVELLE figure dans le tableau

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents. Les spécialités les plus proches de REKOVELLE sont les gonadotrophines à activité FSH seule.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 AMM à l'étranger

| Pays | AMM | |
|------------------|--|--|
| | Oui (date) / Non / Evaluation en cours | Indications |
| Union européenne | Oui le 12/12/2016 | Stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples, chez les femmes entreprenant un programme d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) tel que la fécondation <i>in vitro</i> (FIV) ou la FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). |
| Australie | Evaluation en cours | |
| Brésil | | |
| Canada | | |
| Suisse | | |

07.2 Prise en charge à l'étranger

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|------------------------------|--|
| | OUI/NON Si non pourquoi | Population Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | Evaluation en cours | Stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples, chez les femmes entreprenant un programme d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) tel que la fécondation <i>in vitro</i> (FIV) ou la FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). |
| Allemagne | Dépôt dès obtention de l'AMM | Idem |
| Pays-Bas | Evaluation en cours | |
| Belgique | Forfait Fertilité | |
| Espagne | Evaluation en cours | |
| Italie | Evaluation en cours | |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé deux rapports d'études cliniques dont un publié :

- ESTHER 1 : étude d'efficacité (non infériorité) randomisée en simple aveugle versus follitropine alfa (GONAL-F)
- ESTHER 2 : étude randomisée, en simple aveugle, versus follitropine alfa (GONAL-F) destinée à évaluer l'immunogénicité de REKOVELLE et de GONAL-F sur la présence d'anticorps anti-FSH et de leur capacité neutralisante chez des femmes entreprenant des cycles répétés de stimulation ovarienne contrôlée.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude ESTHER-1

| | |
|---------------------------------|---|
| ESTHER 1¹ | A randomised, controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre, multinational reference trial comparing the efficacy and safety of FE 999049 with follitropin alfa (GONAL-F) in controlled ovarian stimulation in women undergoing an assisted reproductive technology programme |
| Type de l'étude | Etude de non infériorité, randomisée, en simple aveugle (investigateurs), comparative versus follitropine alfa (GONAL-F), en 2 groupes parallèles chez des patientes entreprenant un premier cycle de stimulation ovarienne contrôlée pour FIV/ICSI avec un antagoniste de la GnRH. |
| Date et durée de l'étude | 8 octobre 2013 – 11 mai 2015 |
| Objectif de l'étude | Démontrer la non-infériorité de la follitropine delta (REKOVELLE) par rapport à la follitropine alfa (Gonal-f) en termes de taux de grossesse évolutive et de taux d'implantation évolutive chez des femmes entreprenant un premier cycle de stimulation ovarienne contrôlée. |
| METHODE | |
| Critères de sélection | <p><u>Principaux critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Femmes âgées de 18 à 40 ans, - Infertilité d'origine tubaire ou inexplicée, endométriose de stade I/II ou infertilité masculine associée, éligibles à un premier cycle de stimulation ovarienne contrôlée dans le cadre d'une FIV et/ou d'une ICSI avec sperme du conjoint ou de donneur, - Infertilité depuis au moins 1 an avant la randomisation pour les femmes âgées de ≤ de 37 ans ou depuis au moins 6 mois pour les femmes de ≥38 ans (sauf en cas d'infertilité tubaire ou d'infertilité masculine sévère), - Pas d'antécédent de cycle de stimulation ovarienne contrôlée pour FIV/ICSI, - Cycles menstruels réguliers compris entre 24 et 35 jours, présumés ovulatoires, - Absence d'anomalie majeure de l'utérus (fibrome sous muqueux, intramural >3 cm de diamètre, polype ou anomalie congénitale associée à une diminution de la probabilité de grossesse) sur hystérosalpingographie, hystérocopie ou échographie datant de <1 an). - Ovaires sans anomalie significative (endométriome>3cm, augmentation de volume contre-indiquant l'utilisation de gonadotrophines), annexes normales (absence d'hydrosalpinx) et deux ovaires accessibles à la ponction sur échographie vaginale. - Indice de Masse Corporelle (IMC) compris entre 17,5 et 32,0 kg/m², - Taux sérique de FSH compris entre 1 et 15 UI/L en phase folliculaire précoce (J2 à 4 du cycle), dosage datant < 3 mois, - Sérologies négatives (<2 ans) pour l'hépatite l'hépatite B (HBsAg), C (HCV) et le VIH, - Si ≤37 ans, acceptant le transfert d'un seul blastocyste ; si ≥38 ans acceptant le transfert d'un seul blastocyste de bonne qualité ou de deux de moins bonne qualité. <p><u>Principaux critères de non inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Endométriose de stade III-IV, - Présence d'un follicule ou plus ≥10 mm à l'échographie vaginale avant randomisation le |

¹ Andersen et al., Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization : a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial, Fertility and Sterility, 2017, 107(2), 387-396

| | |
|---|---|
| | <p>1^{er} jour de stimulation,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'avortements à répétition (3 pertes de grossesse après confirmation échographique de la grossesse, à l'exclusion des grossesses extra-utérines), avant 24 semaines de grossesse, - Anomalie connue du caryotype de la patiente ou de son partenaire/donneur de sperme, - Maladie systémique cliniquement significative (telle que diabète insulino-dépendant), - Thrombophilie congénitale ou acquise. - Accident thromboembolique artériel ou veineux ou thrombophlébite sévère en cours ou antécédent de ces pathologies, - Porphyrie, - Maladie endocrine ou métabolique (hypophysaire, surrénale, pancréatique, hépatique ou rénale) susceptible de compromettre la participation à l'étude, - Présence connue d'anticorps anti-FSH. |
| Cadre et lieu de l'étude | 37 centres dont 3 en Belgique, 3 au Brésil, 3 au Canada, 4 en République Tchèque, 2 au Danemark, 2 en France, 2 en Italie, 2 en Pologne, 4 en Russie, 10 en Espagne et 2 au Royaume-Uni. |
| Produits étudiés | <p>La première injection de follitropine (delta ou alfa) était administrée dans le centre investigateur. Les injections suivantes étaient auto-administrées à domicile ou effectuées dans le centre investigateur.</p> <p><u>Follitropine delta (REKOVELLE):</u> Les patientes ont reçu une dose quotidienne fixe tout au long du traitement, personnalisée sur la base de leur concentration d'AMH mesurée au cours de la visite de sélection et de leur poids au moment de la randomisation. (cf paragraphe 04 :« posologie »), avec une dose quotidienne maximale de 12 µg. Cette dose était fixe. La durée maximale de stimulation était de 20 jours</p> <p><u>Follitropine alfa (GONAL-F):</u> Les patientes ont reçu une dose quotidienne de 150 IU de J1 à J5. A partir de J6, la dose pouvait être ajustée par paliers de 75UI en fonction de la réponse individuelle, jusqu'à une dose maximale de 450 UI. La durée maximale de stimulation était de 20 jours.</p> |
| Traitements associés | <ul style="list-style-type: none"> - Antagoniste de la GnRH (CETRORELIX) : Une injection sous-cutanée de 0,25 mg par jour à partir de J6 jusqu'à la fin de la phase de stimulation par gonadotrophine. - hCG choriogonadotrophine alfa (OVITRELLE) Une injection sous-cutanée de 250 µg dès que les critères de déclenchement de maturation finale des ovocytes par hCG étaient atteints : ≥3 follicules de diamètre ≥17 mm et <25 follicules d'un diamètre ≥12 mm. - Agoniste de la GnRH : triptoréline (GONAPEPTYL) (hors AMM) Deux injections consécutives de 0,1 mg dès que les critères de déclenchement par agoniste de la GnRH étaient atteints : ≥3 follicules de diamètre ≥17 mm et 25 à 35 follicules d'un diamètre ≥12 mm, sauf annulation du cycle. - Progestérone vaginale Uniquement en cas de transfert de blastocyste, 1 comprimé de 100 mg 3 fois par jour à partir du lendemain du prélèvement d'ovocyte jusqu'à 13 à 15 jours après le transfert. |
| Déroulement de l'étude | <ul style="list-style-type: none"> - La stimulation par follitropine débutait au 2^{ème} ou 3^{ème} jour du cycle menstruel pour une durée maximale de 20 jours. - Le traitement par antagoniste de la GnRH était instauré à J6 de la stimulation par follitropine et poursuivi jusqu'à la fin de la période de stimulation. - Le déclenchement de la maturation finale avait lieu dès l'observation de ≥3 follicules de diamètre ≥17 mm <ul style="list-style-type: none"> o Soit par hCG en présence de <25 follicules d'un diamètre ≥12 mm. o Soit par agoniste de la GnRH (hors AMM) en présence de 25 à 35 follicules d'un diamètre ≥12 mm ; dans cette situation, le cycle pouvait aussi être annulé. - Le cycle était annulé en cas de développement folliculaire excessif (>35 follicules avec un diamètre 12 mm) et en cas de réponse insuffisante (impossibilité d'obtenir 3 follicules d'un diamètre 17 mm avant J20). - Les ovocytes étaient prélevés 36h ±2 h après le déclenchement. - Le transfert de blastocystes avait lieu seulement après les déclenchements par hCG, 5 jours après le recueil des ovocytes. Il n'y avait pas de transfert après les cycles déclenchés par agoniste de la GnRH. Les blastocystes étaient congelés. - Pour les femmes ≤37 ans, un blastocyste était transféré ; pour les femmes ≥38 ans un blastocyste était transféré s'il était de bonne qualité, deux dans le cas contraire. |
| Co-critères de jugement principaux | <ul style="list-style-type: none"> - Taux de grossesse évolutive : Proportion de patientes ayant au moins un fœtus intra-utérin viable visible en échographie 10 - 11 semaines après le transfert. - Taux d'implantation évolutive : Nombre de fœtus intra-utérins viables 10 - 11 semaines après le transfert, divisé par le nombre de blastocystes transférés. |

| | |
|--|--|
| Principaux critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> - Nombre d'ovocytes prélevés - Taux de fécondation, qualité des blastocystes à J5, disponibilité des blastocystes pour transfert et congélation |
| Taille de l'échantillon | <p>En présupposant un taux de succès égal dans les 2 groupes, de 25 à 30%, pour chacun des deux co-critères de jugement principaux, avec une puissance de 80% et une marge de non infériorité de -8%, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 1 150 patientes.</p> <p>Le plan statistique prévoyait une réévaluation du nombre de sujets nécessaires lorsque 70 à 80% des résultats des deux co-critères de jugement principaux seraient disponibles. Sur la base de ces résultats, le nombre de sujets nécessaires a été augmenté à 1 300 patientes.</p> |
| Méthode de randomisation | Randomisation 1 :1, centralisée, stratifiée sur le centre et sur l'âge : <35, 35-37 et 38-40 ans |
| Méthode d'analyse des résultats | <p>Etude de non infériorité pour les deux co-critères de jugement principaux avec chacun une marge de non infériorité de -8%.</p> <p>Les analyses ont été ajustées sur l'âge (strates de randomisation).</p> <p>Il est précisé dans l'EPAR de REKOVELLE² que le taux de succès en FIV/ICSI étant généralement bas (moins de 35%), une marge de non infériorité de - 8% pour le taux de grossesse évolutive correspond à une perte d'efficacité d'au moins 20%, cliniquement significative.</p> |

RESULTATS

► Patientes incluses

Au total, 1 329 patientes ont été incluses.

Tableau 1 : Effectifs des patientes en cours d'étude

| | REKOVELLE (follitropine delta) | GONAL-F (follitropine alfa) |
|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Patientes incluses (ITT) (n) | 666 | 663 |
| m ITT* - n (%) | 665 (99,8) | 661 (99,7) |
| PP- n (%) | 623 (93,5) | 632 (95,3) |
| Tolérance* - n (%) | 665 (99,8) | 661 (99,7) |
| Sorties d'essai- n (%) dont : | 36 (5,4) | 24 (3,6) |
| - Déviation au protocole | 25 | 11 |
| - Evénement indésirable | 9 | 10 |
| - Echec de randomisation | 1 | 2 |
| - Autre | 1 | 1 |
| - Perdues de vue | 0 | 0 |

mITT : ITT modifié (patientes incluses ayant reçu le traitement, analysées dans le groupe correspondant au traitement reçu) ; PP : per protocole (patientes n'ayant pas de déviation majeure au protocole).

Tableau 2 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion (population mITT)

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=665 | GONAL-F (follitropine alfa) n=661 |
|---|--|---|
| Age moyen (ans) ± écart type dont : | 33,4 ± 3,9 | 33,2 ± 3,8 |
| - <35 – n (%) | 394 (59,2) | 392 (59,3) |
| - 35-37 n (%) | 161 (24,2) | 167 (25,3) |
| - 38-40 | 110 (16,5) | 102 (15,4) |
| Poids moyen (kg) ± écart type | 64,7 ± 10,7 | 63,4 ± 10,4 |
| IMC (kg/m ²) ± écart type | 23,7 ± 3,4 | 23,3 ± 3,3 |
| Infertilité primaire - n (%) | 470 (70,7) | 471 (71,3) |
| Durée de l'infertilité (mois) ± écart type | 35,3 ± 24,4 | 34,9 ± 21,7 |
| Cause principale de l'infertilité - n (%) : | | |
| - Inexpliquée | 281 (42,3) | 273 (41,3) |
| - Tubaire | 92 (13,8) | 96 (14,5) |
| - Masculine (légère à sévère) | 268 (40,3) | 260 (39,3) |
| - Endométriose stade I/II | 22 (3,3) | 29 (4,4) |
| - Autre | 2 (0,3) | 3 (0,5) |

²http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003994/WC500220237.pdf

| | | |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Concentration sérique en AMH (pmol/L) | | |
| - Moyenne \pm écart type | 19,4 \pm 14,6) | 19,4 \pm 14,8 |
| - Médiane [étendue interquartile] | 16,3 [9,0 ; 24.8] | 16,0 [9,1 ; 25,5] |

Les caractéristiques des patientes étaient comparables dans les 2 groupes.

► Traitement par gonadotrophines

Tableau 3 : Caractéristiques des traitements

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=665 | GONAL-F (follitropine alfa) n=661 |
|---|---|--------------------------------------|
| Durée moyenne du traitement (jours) \pm écart type | 8,9 \pm 1,9 | 8,6 \pm 1,7 |
| Dose totale moyenne administrée (μ g) \pm écart type | 90,0 \pm 25,4 | 103,7 \pm 33,6 |
| Déclenchement) - % (n/N) dont : | 95,6 (636/665) | 97,3 (643/661) |
| - par hCG | 93,7 (623/665) | 93,2 (616/661) |
| - par agoniste de la GnRH (hors AMM) | 1,9 (13/665) | 4,1 (27/661) |
| Annulations de cycles – n dont : | 29 | 18 |
| - Réponse ovarienne insuffisante % (n/N) | 3,8 (25/665) | 2,7 (18/661) |
| - Réponse ovarienne excessive | 0 | 0 |
| - autre | 4† | 0 |

; † :3 pour erreurs dans le traitement par gonadotrophines et 1 pour ovulation prématurée.

La durée moyenne du traitement a été similaire dans les 2 groupes. La dose totale moyenne administrée a été plus élevée dans le groupe GONAL-F ainsi que le pourcentage de cycles dont la maturation folliculaire finale a été déclenchée par agoniste de la GnRH.

Des erreurs dans l'administration des gonadotrophines ont été notées chez 3,3 % des patientes du groupe REKOVELLE et 1,2% des patientes du groupe GONAL-F (dose incorrecte, manquante, supplémentaire, administrée à une autre patiente).

► Co-critères principaux d'efficacité

Tableau 4 : Taux de grossesse évolutive

| Population de l'analyse | REKOVELLE (follitropine delta) | GONAL-F (follitropine alfa) | Différence [IC 95%] |
|-------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Per protocole - % (n/N) | 31,8 (198/623) | 32,6 (206/632) | -0,9% [-6,0%; 4,3%] |
| mITT - % (n/N) | 30,7 (204/665) | 31,6 (209/661) | -0,9% [-5,9%; 4,1%] |

Tableau 5 : Taux d'implantation évolutive

| Population de l'analyse | REKOVELLE (follitropine delta) | GONAL-F (follitropine alfa) | Différence [IC 95%] |
|-------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Per protocole - % (n/N) | 36,2 (200/553) | 36,9 (206/558) | -0,9% [-6,5%; 4,7%] |
| mITT - % (n/N) | 35,2 (206/585) | 38,3 (131/342) | -0,6% [-6,1%; 4,8%] |

La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre groupes de traitement étant supérieure à la marge de non infériorité de -8% en analyse per protocole et en ITT modifiée pour les deux co-critères de jugement principaux, la non infériorité de REKOVELLE par rapport à GONAL-F a été démontrée.

► Critères secondaires d'efficacité

Tableau 6 : Résultats des critères secondaires d'efficacité (mITT)

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=665 | GONAL-F (follitropine alfa) n=661 |
|---|---|--------------------------------------|
| Patientes avec prélèvement d'ovocyte % (n/N) | 95,6% (636/665) | 97,3% (643/661) |
| Nombre moyen d'ovocytes prélevés - n \pm écart type | 9,6 \pm 5,8 | 10,1 \pm 6,6 |
| Blastocystes à J5 : | | |
| Nombre moyen- n \pm écart type | 3,3 \pm 2,8 | 3,5 \pm 3,2 |
| De bonne qualité- n \pm écart type | 2,0 \pm 2,2 | 2,1 \pm 2,4 |
| Blastocystes/ ovocytes prélevés -% \pm écart type | 33,2 \pm 22,6 | 34,3 \pm 23,1 |

Le pourcentage de patientes ayant eu un prélèvement d'ovocytes, le nombre moyen d'ovocytes prélevés et de blastocystes à J5 ont été similaires dans les 2 groupes.
Le pourcentage de naissance vivante n'est pas disponible dans le rapport d'étude clinique.

8.1.2 Etude ESTHER 2

| | |
|---------------------------------------|---|
| ESTHER-2 | A controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre, multinational trial evaluating the immunogenicity of FE 999049 in repeated cycles of controlled ovarian stimulation in women undergoing an assisted reproductive technology programme |
| Type de l'étude | Etude, randomisée, en simple aveugle (investigateurs), comparative versus follitropine alfa (GONAL-F), en 2 groupes parallèles chez des patientes entreprenant des cycles de stimulation ovarienne contrôlée pour FIV/ICSI avec un antagoniste de la GnRH. |
| Date et durée de l'étude | 26 mars 2014 - 26 juin 2015 |
| Objectif principaux de l'étude | <p>Evaluer l'immunogénicité de REKOVELLE et de GONAL-F sur la présence d'anticorps anti-FSH et de leur capacité neutralisante chez des femmes entreprenant des cycles répétés de stimulation ovarienne contrôlée.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <p>Évaluer l'effet des cycles répétés de stimulation ovarienne contrôlée par follitropine delta et follitropine alfa en termes de en termes de développement embryonnaire et de taux de grossesse après le transfert de blastocystes frais.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer le profil de tolérance de la follitropine delta et de la follitropine alfa au cours des cycles répétés; |
| METHODE | |
| Critères de sélection | <p><u>Critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patientes ayant participé à l'étude ESTHER 1 - Dosage d'anticorps anti FSH avant traitement et au moins 1 fois sous traitement au cours du ou des cycles précédents - Ayant eu un prélèvement d'ovocyte ou une annulation de cycle pour réponse ovarienne insuffisante ou excessive au cours d'un cycle précédent - Absence de grossesse au cours du ou des cycles précédents <p><u>Principaux critères de non inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-respect du protocole au cours du ou des cycles précédents - Grossesse - Hyperstimulation ovarienne sévère lors d'un cycle précédent - Toute modification des critères d'inclusion par rapport au(x) cycle(s) précédent(s) |
| Cadre et lieu de l'étude | 32 centres dont inclus 3 en Belgique, 3 au Brésil, 3 au Canada, 3 en République Tchèque, 2 au Danemark, 2 en Italie, 2 en Pologne, 2 en Russie, 10 en Espagne et 2 au Royaume-Uni. |
| Produits étudiés | <p>La dose quotidienne de follitropine administrée au cours des cycles 2 et 3 a été adaptée en fonction de la réponse ovarienne lors du précédent cycle. La durée maximale de stimulation était de 20 jours. La suspension du traitement n'était pas autorisée.</p> <p><u>Follitropine delta (REKOVELLE):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <4 ovocytes prélevés ou annulation du cycle pour réponse faible : + 50% par rapport au cycle précédent - 4-7 ovocytes : +25% - 8-14 ovocytes : même dose - 15-19 ovocytes : -20% - ≥ 20 ovocytes ou annulation du cycle pour réponse excessive ou déclenchement de la maturation finale par agoniste de la GnRH : - 33% <p>La dose quotidienne maximale était de 18 µg lors du cycle 2 et de 24 µg lors du cycle 3.</p> <p><u>Follitropine alfa (GONAL-F):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <4 ovocytes prélevés ou annulation du cycle pour réponse faible : + 75 UI par rapport au cycle précédent - 4-7 ovocytes : + 37,5 UI - 8-14 ovocytes : même dose - 15-19 ovocytes : -37,5 UI - ≥ 20 ovocytes ou annulation du cycle pour réponse excessive ou déclenchement de la maturation finale par agoniste de la GnRH : -75 UI <p>La dose quotidienne de follitropine alfa pouvait être ajustée par palier de 75 UI à partir de J6 avec une dose quotidienne maximale de 450 UI.</p> <p>Les traitements associés ont été utilisés dans les mêmes conditions que pour l'étude ESTHER-1</p> |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Antagoniste de la GnRH :Cérorélix (Cetrotide) - hCG : Choriogonadotropine alfa (Ovitrelle) - Agoniste de la GnRH : Triptoreline (Gonapeptyl) - Progestérone vaginale (Endometrin) |
| Critère de jugement principal (tolérance) | Proportion patientes ayant des anticorps anti FSH induits par le traitement après un maximum de 2 cycles de stimulation ovarienne contrôlée répétés (c'est-à-dire un 2 ^{ème} et un 3 ^{ème} cycle après le premier cycle de stimulation effectué au cours de l'étude ESTHER-1). Au cours de chaque cycle de stimulation, les prélèvements pour dosage des anticorps ont été prélevés le premier jour de stimulation avant l'injection et 7 à 10 jours puis 21 à 28 jours après la dernière injection de FSH. |
| Critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> - Incidence des anticorps anti-FSH dont les anticorps de capacité neutralisante (au total ainsi qu'après 1 et 2 cycles répétés) Principaux critères d'efficacité secondaires: <ul style="list-style-type: none"> - Taux de grossesse et d'implantation évolutives à 10 - 11 semaines après le transfert; - Développement des ovocytes et nombre/qualité des embryons ou des blastocystes. |
| Taille de l'échantillon | Il n'y a pas eu de calcul du nombre de sujets nécessaire, les inclusions dépendant du résultat du cycle 1 (étude ESTHER 1) et de l'accord de participation des patientes à un cycle supplémentaire avec le même traitement |
| Méthode de randomisation | Il n'y a pas eu de nouvelle randomisation, le même numéro de randomisation que dans l'étude ESTHER 1 a été attribué, et donc le même traitement |
| Méthode d'analyse des résultats | Analyse descriptive |

RESULTATS

► Patientes incluses

Tableau 7 : Effectifs des patientes au cours des cycles 2 et 3

| | REKOVELLE (follitropine delta) | GONAL-F (follitropine alfa) |
|---|--------------------------------|-----------------------------|
| Cycle 2 : patientes incluses (ITT) (n) | 252 | 261 |
| m ITT- n | 252 | 261 |
| Ayant terminé le cycle de stimulation n (%) | 238 (94,4) | 254 (97,3) |
| Arrêts de traitement - n (%) dont : | 14 (5,6) | 7 (2,7) |
| - Déviation au protocole | 8 (3,2) | 3 (1,1) |
| - Événement indésirable | 3 (1,2) | 4 (1,5) |
| - Autre | 3 (1,2) | 0 |
| Cycle 3 : Patientes incluses (ITT) (n) | 95 | 93 |
| m ITT* - n | 95 | 93 |
| Ayant terminé le cycle de stimulation n (%) | 89 (93,7) | 91 (96,8) |
| Arrêts de traitement - n (%) dont : | 6 (6,3) | 3 (3,2) |
| - Déviation au protocole | 2 (2,1) | 1 (1,1) |
| - Événement indésirable | 3 (3,2) | 0 |
| - Erreur d'inclusion | 0 | 1 (1,1) |
| - Autre | 1 (1,1) | 1 (1,1) |

mITT : ITT modifié (patientes ayant reçu le traitement, analysées dans le groupe correspondant au traitement reçu) ;

Tableau 8 : caractéristiques des patientes en début de cycle 2 (mITT)

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=252 | GONAL-F (follitropine alfa) n=261 |
|---|---|--------------------------------------|
| Age moyen (ans) ± écart type dont : | 34,2 ± 3,9 | 34,2 ± 3,9 |
| - <35 – n (%)* | 137 (54,4) | 137 (52,5) |
| - 35-37 n (%)* | 63 (25,0) | 74 (28,4) |
| - 38-40* | 52 (20,6) | 50(19,2) |
| Poids moyen (kg) ± écart type | 65,9 ± 10,7 | 65,1 ± 10,9 |
| IMC (kg/m ²) ± écart type | 24,2 ± 3,4 | 23,9 ± 3,6 |
| Infertilité primaire - n (%) | 169 (67,1) | 178 (68,2) |
| Durée de l'infertilité (mois) ± écart type | 34,8 ± 23,7 | 35,9 ± 23,8 |
| Cause principale de l'infertilité - n (%) : | | |
| - Inexpliquée | 121 (48,0) | 101 (38,7) |
| - Tubaire | 30 (11,9) | 38 (14,6) |
| - Masculine (légère à sévère) | 94 (37,3) | 108 (41,4) |
| - Endométriose stade I/II | 6 (2,4) | 14 (5,4) |
| - Autre | 1 (0,4) | 0 |

| | | |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Concentration sérique d'AMH (pmol/L) | | |
| - Moyenne \pm écart type | 16,6 \pm (12,5) | 16,9 \pm 12,4 |
| - Médiane [étendue interquartile] | 13,9 [8,2 ; 20,2] | 14,2 [9,4 ; 23,5] |

Tableau 9 : caractéristiques des patientes en début de cycle 3 (mlTT)

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=95 | GONAL-F (follitropine alfa) n=93 |
|--|--|-------------------------------------|
| Age moyen (ans) \pm écart type dont : | 34,7 \pm 4,1 | 34,7 \pm 4,0 |
| - <35 - n (%)* | 46 (48,4) | 44 (47,3) |
| - 35-37 n (%)* | 24 (25,3) | 29 (31,2) |
| - 38-40* | 25 (26,3) | 20 (21,5) |
| Poids moyen (kg) \pm écart type | 66,3 \pm 10,6 | 66,6 \pm 10,9 |
| IMC (kg/m ²) \pm écart type | 24,1 \pm 3,2 | 24,2 \pm 3,7 |
| Infertilité primaire - n (%) | 64 (67,4) | 58 (62,4) |
| Durée de l'infertilité (mois) \pm écart type | 32,1 \pm 20,2 | 35,1 \pm 19,3 |
| Cause principale de l'infertilité - n (%) : | | |
| - Inexpliquée | 47 (49,5) | 46 (49,5) |
| - Tubaire | 13 (13,7) | 10 (10,8) |
| - Masculine (légère à sévère) | 33 (34,7) | 34 (35,5) |
| - Endométriose stade I/II | 2 (2,1) | 4 (4,3) |
| Concentration sérique d'AMH (pmol/L) | | |
| - Moyenne \pm écart type | 13,8 \pm (8,8) | 16,0 \pm 11,7 |
| - Médiane [étendue interquartile] | 11,4 [8,0 ; 18,3] | 13,8 [7,6 ; 21,6] |

* : au moment de la randomisation ;

Les caractéristiques des patientes en début de cycle 2 et 3 étaient comparables dans les 2 groupes.

► Traitement par gonadotrophines

Tableau 10 : caractéristiques des traitements du cycle 2

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=252 | GONAL-F (follitropine alfa) n=261 |
|---|---|--------------------------------------|
| Durée moyenne du traitement (jours) \pm écart type | 9,0 \pm 1,9 | 9,0 \pm 1,8 |
| Dose totale moyenne administrée (μ g) \pm écart type | 107,7 \pm 39,2 | 121,7 \pm 44,3 |
| Cycles annulés - % (n/N) dont : | | |
| - Pour réponse ovarienne insuffisante | 2,0 (5/252) | 3,8 (10/261) |
| - Pour réponse ovarienne excessive | 0,4 (1/252) | 0 |
| Déclenchement par agoniste de la GnRH (hors AMM) | 0,4 (1/252) | 0,8(2/261) |

Tableau 11 : caractéristiques des traitements du cycle 3

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=95 | GONAL-F (follitropine alfa) n=93 |
|---|--|-------------------------------------|
| Durée moyenne du traitement (jours) \pm écart type | 8,9 \pm 1,9 | 8,8 \pm 1,4 |
| Dose totale moyenne administrée (μ g) \pm écart type | 130,0 \pm 57,5 | 132,7 \pm 44,4 |
| Cycles annulés - % (n/N) dont : | | |
| - Pour réponse ovarienne insuffisante | 2,1 (2/95) | 2,2 (2/93) |
| - Pour réponse ovarienne excessive | 0 | 0 |
| Déclenchement par agoniste de la GnRH (hors AMM) | 0 | 1,1 (1/93) |

Quelques erreurs dans l'administration des gonadotrophines ont été notées :

- Au cours du cycle 2 chez 2 % des patientes du groupe REKOVELLE (dose incorrecte, dose manquante) et 4,2 % des patientes du groupe GONAL-F (dose incorrecte)
- Au cours du cycle 3 chez 1,1 % des patientes du groupe REKOVELLE (dose supplémentaire) et 2,1 % des patientes du groupe GONAL-F (dose incorrecte, dose supplémentaire)

► Critères d'efficacité

Tableau 12 : Taux de grossesse évolutive

| | REKOVELLE (follitropine delta) | GONAL-F (follitropine alfa) |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Cycle 2 - % (n/N) [IC 95%] | 27,8 (70/252) [22,3 ; 33,7] | 25,7 (67/261) [20,5 ; 31,4] |
| Cycle 3- % (n/N) [IC 95%] | 27,4 (26/95) [18,7 ; 37,5] | 28 (26/93) [19,1 ; 38,2] |

Tableau 13 : Taux d'implantation évolutive

| | REKOVELLE (follitropine delta) | GONAL-F (follitropine alfa) |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Cycle 2 - % (n/N) [IC 95%] | 28,7 (73/254) [23,3 ; 34,7] | 25,5 (69/271) [20,4 ; 31,1] |
| Cycle 3- % (n/N) [IC 95%] | 25,0 (33/132) [17,9 ; 33,3] | 28,9 (33/132) [17,9 ; 33,3] |

Tableau 13 : Autres critères secondaires d'efficacité

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=252 | GONAL-F (follitropine alfa) n=261 |
|---|---|--------------------------------------|
| Patientes avec prélèvement d'ovocyte % (n/N) | | |
| - Cycle 2 | 96 (242/252) | 96 (251/261) |
| - Cycle 3 | 97 (92/252) | 97 (90/261) |
| Nombre moyen d'ovocytes prélevés - n ± écart type | | |
| - Cycle 2 | 8,8 ± 5,0 | 8,2 ± 4,5 |
| - Cycle 3 | 8,0 ± 4,2 | 8,6 ± 4,4 |

08.2 Tolérance

8.2.1 Etude ESTHER-1

► Evénements indésirables

Tableau 14 : Evénements indésirables

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=665 | GONAL-F (follitropine alfa) n=661 |
|--|---|--------------------------------------|
| Evénements indésirables - % | 54,6 | 50,8 |
| décès | 0 | 0 |
| Evénements graves - % | 2,4 | 1,5 |
| EI ayant entraîné un arrêt de traitement - % | 1,4 | 1,5 |
| EI liés au traitement - % | 17,0 | 13,8 |

► Fréquence des événements indésirables

Tableau 15 : Evénements indésirables les plus fréquents (≥4%)

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=665 | GONAL-F (follitropine alfa) n=661 |
|---------------------------------------|---|--------------------------------------|
| Céphalées (%) | 14,6 | 13,3 |
| Douleur liée à l'intervention* (%) | 7,4 | 7,9 |
| Douleur pelvienne (%) | 6,9 | 6,2 |
| Gêne pelvienne (%) | 5,7 | 3,8 |
| Vomissements pendant la grossesse (%) | 4,5 | 4,5 |
| Avortement spontané (%) | 3,9 | 4,5 |
| Nausée (%) | 4,4 | 3,9 |
| Hyperstimulation ovarienne (%) | 3,5 | 4,8 |
| Saignements pendant la grossesse (%) | 3,9 | 4,1 |

* : liée dans >90% des cas au prélèvement d'ovocytes ;

Les hyperstimulations ovariennes ont concerné 3,5% des patientes (n=23) du groupe REKOVELLE et 4,8% (n=32) du groupe GONAL-F. Parmi celles-ci, 2,6% (n=17) dans le groupe REKOVELLE et 3% (n=20) dans le groupe GONAL-F étaient des hyperstimulations précoces (survenant ≤ 9 jours après le déclenchement de la maturation finale) pour lesquelles des

interventions préventives étaient prévues au protocole. Il n'y a pas eu de différence significative entre groupes pour la fréquence des hyperstimulations (précoces ou tardives). Cependant l'EPAR² mentionne une différence significative en faveur de REKOVELLE concernant « les interventions préventives pour hyperstimulation précoce ». Il est à noter que ces interventions préventives (dont le déclenchement de l'ovulation par un agoniste de la GnRH) utilisent des médicaments hors AMM et que la multiplicité des tests pour les nombreuses analyses de critères secondaires de tolérance n'a pas été prise en compte.

Tableau 16 : Evénements indésirables liés au traitement les plus fréquents (≥1%)

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=665 | GONAL-F (follitropine alfa) n=661 |
|--------------------------------|---|--------------------------------------|
| Céphalées (%) | 5,3 | 4,6 |
| Gêne pelvienne (%) | 3,8 | 3,2 |
| Hyperstimulation ovarienne (%) | 3,0 | 3,6 |
| Douleur pelvienne (%) | 2,0 | 2,6 |
| Nausée (%) | 1,7 | 1,1 |
| fatigue | 1,8 | 0,9 |

Un total de 26 patientes a eu 29 événements graves en cours d'étude : 16 patientes (2,4%) pour 17 événements dans le groupe REKOVELLE et 10 patientes pour 12 événements dans le groupe GONAL-F.

Tableau 17 : Evénements indésirables graves

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=665 | GONAL-F (follitropine alfa) n=661 |
|---|---|--------------------------------------|
| Tous événements graves - % | 2,4 | 1,5 |
| Colite ulcéreuse - % | 0,2 | - |
| Infection après intervention due au traitement - % | - | 0,2 |
| Hémorragie après intervention due au traitement - % | 0,3 | - |
| Saignement pendant la grossesse - % | 0,8 | 0,2 |
| Avortement spontané | 0,3 | 0,2 |
| Grossesse biochimique | 0,2 | 0,3 |
| Menace d'avortement | 0,2 | - |
| Vomissements gravidiques | - | 0,2 |
| Labilité émotionnelle | 0,2 | - |
| Hyperstimulation ovarienne | 0,5 | 0,9 |
| Torsion d'annexe | 0,2 | - |

Les événements graves les plus fréquents ont été :

- des hyperstimulations ovariennes : 3 patientes du groupe REKOVELLE, 6 patientes du groupe GONAL-F.
La durée d'hospitalisation a été en moyenne de 4 jours dans le groupe REKOVELLE et 8,7 jours dans le groupe GONAL-F.
- des saignements en cours de grossesse : 5 patientes du groupe REKOVELLE (dont 4 grossesses évolutives et 1 avortement), 1 patiente du groupe GONAL-F (grossesse évolutive).

8.2.2 Etude ESTHER-2

► Evaluation de l'immunogénicité

Au cours de chaque cycle de stimulation, les prélèvements pour dosage des anticorps anti-FSH ont été effectués le premier jour de stimulation avant l'injection et 7 à 10 jours puis 21 à 28 jours après la dernière injection de FSH.

Tableau 18 : Présence d'anticorps avant le début du cycle 2

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=252 | GONAL-F (follitropine alfa) n=261 |
|---|---|--------------------------------------|
| Présence d'anticorps - % (n/N) | 1,6 (4/252) | 0,8 (2/261) |
| - Avant traitement seulement - % (n/N) | 0,8 (2/252) | 0 |
| - Avant et après traitement - % (n/N) | 0,8 (2/252) | 0,8 (2/261) |
| Présence d'anticorps neutralisants- % (n/N) | 0,4 (1/252) | 0 |
| - Avant traitement seulement | 0,4 (1/252) | 0 |

Parmi les 6 patientes ayant eu une recherche d'anticorps positive, 5 avaient un taux d'anticorps inférieur à la limite de quantification. Une patiente du groupe REKOVELLE avait un taux de 0,59 avant traitement, et 0,47 puis 0,53 après traitement ; pour cette patiente, la recherche d'anticorps neutralisants a été positive seulement avant le début du traitement du cycle 2. Elle a eu une grossesse évolutive au décours du cycle 2.

Aucune de ces patientes n'a eu une recherche d'anticorps positive au début de cycle 3.

Critère de jugement principal :

Tableau 19 : Anticorps anti-FSH induits par le traitement au cours des cycles 2 et 3

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=252 | GONAL-F (follitropine alfa) n=261 |
|---|---|--------------------------------------|
| Présence d'anticorps induits par le traitement - % (n/N) [IC 95%] | 0,8 (2/252) [0,1 ; 2,8] | 0,4 (1/261) [0,0 ; 2,1] |

Au cours du cycle 2, 2 patientes du groupe REKOVELLE et 1 du groupe GONAL-F ont eu des anticorps anti FSH induits par le traitement.

Les 3 patientes ayant des anticorps anti FSH au cours du cycle 2 ont eu chacune un prélèvement de 9 à 14 ovocytes. La recherche d'anticorps est devenue à nouveau négative et les 3 patientes ont été incluses dans le cycle 3.

Au cours du cycle 3, 1 patiente dans chaque groupe a eu des anticorps anti FSH induits par le traitement. Les dosages sont devenus négatifs au second dosage post stimulation. Elles avaient aussi eu une recherche d'anticorps positive au cours du cycle 2. Il n'y a pas eu de nouvelle patiente ayant des anticorps induits au cours du cycle 3.

Critère de jugement secondaire :

Tableau 20 : Anticorps anti-FSH neutralisants induits par le traitement au cours des cycles 2 et 3

| | REKOVELLE (follitropine delta) n=252 | GONAL-F (follitropine alfa) n=261 |
|---|---|--------------------------------------|
| Présence d'anticorps induits par le traitement - % (n/N) [IC 95%] | 0 (0/252) [0, 0 ; 1,4] | 0 (0/261) [0,0 ; 1,4] |

► Événements indésirables

Tableau 21 : Evénements indésirables

| | REKOVELLE (follitropine delta) | GONAL-F (follitropine alfa) |
|--|--------------------------------|-----------------------------|
| Cycle 2 | n=252 | n=261 |
| Evénements indésirables - % | 47,2 | 47,5 |
| décès | 0 | 0 |
| Evénements graves - % | 1,6 | 1,5 |
| EI ayant entraîné un arrêt de traitement - % | 1,2 | 1,5 |
| EI liés au traitement - % | 10,3 | 13,8% |
| Cycle 3 | n=95 | n=93 |
| Evénements indésirables - % | 48,4 | 45,2 |
| décès | 0 | 0 |
| Evénements graves - % | 0 | 1,1 |
| EI ayant entraîné un arrêt de traitement - % | 3,2 | 0 |
| EI liés au traitement - % | 6,3 | 10,8 |

► Fréquence des événements indésirables

Tableau 22 : Evénements indésirables les plus fréquents (≥4%)

| | REKOVELLE (follitropine delta) | GONAL-F (follitropine alfa) |
|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Cycle 2 | n=252 | n=261 |
| Céphalées - % | 7,5 | 10,3 |
| Douleur liée à l'intervention* - % | 5,2 | 6,5 |
| Douleur pelvienne - % | 5,6 | 4,2 |
| Saignements pendant la grossesse - % | 5,6 | 3,8 |
| Grossesse biochimique - % | 5,2 | 3,1 |
| Gêne pelvienne - % | 2,4 | 5,0 |
| Avortement spontané - % | 4,4 | 3,4 |
| Douleur anxieuse - % | 2,8 | 4,6 |
| Douleur après l'intervention - % | 2,8 | 4,2 |
| Cycle3 | n=95 | n=93 |
| Céphalées - % | 11,6 | 14,0 |
| Douleur liée à l'intervention - % | 5,3 | 8,6 |
| Grossesse biochimique - % | 9,5 | 4,3 |
| Avortement spontané - % | 5,3 | 4,3 |
| Douleur pelvienne - % | 3,2 | 5,4 |
| Gêne pelvienne - % | 0 | 6,5 |
| Vomissements de la grossesse - % | 3,2 | 4,3 |
| nausées - % | 1,1 | 4,3 |
| fatigue - % | 0 | 4,3 |

Tableau 23 : événements indésirables liés au traitement les plus fréquents (≥2%)

| | REKOVELLE (follitropine delta) | GONAL-F (follitropine alfa) |
|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Cycle 2 | n=252 | n=261 |
| Céphalées - % | 3,2 | 3,8 |
| Gêne pelvienne - % | 2,0 | 2,3 |
| Douleur anxieuse - % | 2,0 | 1,9 |
| Nausée - % | 1,2 | 2,3 |
| Hyperstimulation ovarienne - % | 0,8 | 2,3 |
| Cycle3 | n=95 | n=93 |
| Douleur anxieuse - % | 2,1 | 1,1 |
| Céphalées - % | 1,1 | 2,2 |
| Fatigue - % | 0 | 2,2 |
| Dysgueusie - % | 0 | 2,2 |
| Gêne pelvienne - % | 0 | 2,2 |

Au cours du cycle 2, 4 patientes dans chaque groupe ont eu des événements graves.

- Groupe REKOVELLE : 1 grossesse ectopique, 1 avortement, 1 lithiase rénale, 1 saignement pendant la grossesse et 1 vomissement pendant la grossesse chez la même patiente.
- Groupe GONAL-F : 2 grossesses ectopiques, 1 saignement pendant la grossesse et 1 hyperstimulation ovarienne.

08.3 Résumé & discussion

L'étude ESTHER 1, de non infériorité, en simple aveugle a comparé l'efficacité de REKOVELLE à celle de GONAL-F chez des patientes entreprenant un premier cycle de stimulation ovarienne contrôlée pour FIV/ICSI avec un antagoniste de la GnRH. Les co-critères de jugement principaux étaient le taux de grossesse évolutive (au moins un fœtus intra-utérin viable à l'échographie 10-11 semaines après le transfert) et le taux d'implantation évolutive (nombre de fœtus intra-utérins viables à l'échographie 10-11 semaines après le transfert divisé par le nombre de blastocystes transférés). Pour ces deux co-critères de jugement principaux, la marge de non infériorité était de - 8%, correspondant à une perte d'efficacité de 20%, cliniquement significative².

Les patientes ont reçu une dose quotidienne personnalisée de REKOVELLE fixe pendant tout le traitement. La dose de GONAL-F pouvait être ajustée par paliers à partir de J6, en fonction de la réponse individuelle.

Un total de 1 329 patientes a été inclus, 666 dans le groupe REKOVELLE et 663 dans le groupe GONAL-F. Le taux de grossesse évolutive a été de 31,8% dans le groupe REKOVELLE et 32,6% dans le groupe GONAL-F et le taux d'implantation évolutive respectivement de 36,2% et 36,9%, en population per protocole. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre groupes étant supérieure à la marge de non infériorité de - 8% en analyse per protocole et en ITT modifiée pour les deux co-critères de jugement principaux, la non infériorité de REKOVELLE par rapport à GONAL-F a été démontrée.

Le pourcentage de patientes ayant eu un prélèvement d'ovocyte (95,6% versus 97,3%), le nombre moyen d'ovocytes prélevés (9,6 versus 10,1) et de blastocystes à J5 (3,3 versus 3,5) ont été similaires dans les 2 groupes.

L'objectif principal de l'étude ESTHER 2 concernait la tolérance : évaluer et comparer l'immunogénicité de REKOVELLE et GONAL-F au cours de 1 ou 2 cycles supplémentaires de stimulation. En conséquence, les résultats d'efficacité sont uniquement descriptifs.

Les patientes incluses dans cette étude avaient déjà participé à l'étude ESTHER 1 et n'avaient pas été enceintes ; 252 patientes ont été incluses dans le groupe REKOVELLE au cours du cycle 2 et 95 au cours du cycle 3, 261 patientes ont été incluses dans le groupe GONAL-F au cours du cycle 2 et 93 au cours du cycle 3. Les doses de follitropine ont été adaptées en fonction de la réponse ovarienne observée au cours du cycle précédent ;

Le taux de grossesse évolutive obtenu au cours des cycles traités avec REKOVELLE a été de 27,8% au cours du cycle 2 et 27,4% au cours du cycle 3 ; il a été de 25,7% au cours du cycle 2 et 28% au cours du cycle 3 avec GONAL-F.

Les durées moyennes de traitement par gonadotrophines ont été similaires entre groupes au cours des 2 études : 8,9 jours avec REKOVELLE versus 8,6 avec GONAL-F pour le cycle 1 (ESTHER 1), 9,0 jours versus 9,0 pour le cycle 2 et 8,9 versus 8,8 pour le cycle 3 (ESTHER 2).

La dose moyenne (en µg) administrée au cours du cycle 1 a été de 90,0 avec REKOVELLE versus 103,7 avec GONAL-F au cours du cycle 1, 107,7 versus 121,7 au cours du cycle 2 et 130,0 versus 132,7 au cours du cycle 3.

Avant le début de l'étude ESTHER 2 (début du cycle 2), 4 patientes du groupe REKOVELLE et 2 du groupe GONAL-F avaient une recherche d'anticorps anti-FSH préexistants positive ; seule 1 patiente du groupe REKOVELLE avait un taux quantifiable et une recherche d'anticorps neutralisants positive avant le début du cycle 2, au décours duquel elle a été enceinte. Aucune de ces patientes n'a eu de recherche d'anticorps positive au début du cycle 3.

Deux patientes du groupe REKOVELLE et 1 patiente du groupe GONAL-F ont eu des anticorps induits par le traitement au cours du cycle 2, ainsi que 1 patiente de chaque groupe au cours du

cycle 3. Dans tous ces cas, la recherche d'anticorps est revenue négative après la fin de la période de stimulation.

La recherche d'anticorps neutralisants a été négative au cours des cycles 2 et 3.

Au cours de l'étude ESTHER 1, les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (14,6% des patientes du groupe REKOVELLE versus 13,3% du groupe GONAL-F), des douleurs liées aux interventions (principalement prélèvements d'ovocytes) (7,4 versus 7,9%), des douleurs pelviennes (6,9% versus 6,2%), une gêne pelvienne (5,7 versus 3,8%). Au cours de l'étude ESTHER 2, les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées, douleurs liées à l'intervention, douleurs pelviennes.

Une hyperstimulation ovarienne a été signalée au cours de l'étude ESTHER 1 chez 3,5% des patientes traitées par REKOVELLE et 4,8% des patientes traitées par GONAL-F. Au cours du cycle 2 (étude ESTHER 2), une hyperstimulation ovarienne a été signalée chez 0,8 % des patientes traitées par REKOVELLE et 2,3 % des patientes traitées par GONAL-F, aucune au cours du cycle 3.

Les événements graves les plus fréquents au cours de l'étude ESTHER 1 ont été des hyperstimulations ovariennes : 3 dans le groupe REKOVELLE et 6 dans le groupe GONAL-F avec une plus longue durée d'hospitalisation dans le groupe GONAL-F ainsi que des saignements en cours de grossesse : 5 dans le groupe REKOVELLE et 1 dans le groupe GONAL-F ;

Une hyperstimulation considérée comme un événement grave a été signalée au cours du cycle 2 dans le groupe GONAL-F.

AU TOTAL

Une étude (ESTHER 1) a montré la non infériorité de REKOVELLE par rapport à GONAL-F pour deux co-critères de jugement principaux : le taux de grossesse évolutive et le taux d'implantation évolutive avec toutefois une marge de non infériorité de – 8% correspondant à une perte d'efficacité d'au moins 20%.

Les hyperstimulations ovariennes ont été plus nombreuses dans le groupe GONAL-F (sans différence significative entre groupes²), avec une durée d'hospitalisation plus longue. Il y a eu moins d'interventions préventives pour hyperstimulation précoce dans le groupe REKOVELLE, les médicaments utilisés pour ces interventions préventives étant hors AMM.

La présence d'anticorps anti FSH a concerné peu de patientes, a été transitoire et n'a pas eu de conséquences sur l'efficacité du traitement dans les 2 groupes, y compris pour le seul cas avec présence d'anticorps neutralisants.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de REKOVELLE sur la morbidité ou la qualité de vie.

08.4 Programme d'études

L'EMA a demandé que lui soient communiquées toutes les données concernant le suivi des grossesses y compris les avortements et la santé néonatale (morts-nés, décès néonataux, admissions en soins intensifs, anomalies congénitales) des études ESTHER 1 et 2 devenues disponibles après l'obtention de l'AMM, avec une discussion comparant des résultats obtenus avec REKOVELLE et GONAL-F.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{3,4}

Un bilan étiologique de la stérilité est requis chez les couples infertiles avant de décider d'une stratégie de traitement. Il est indispensable d'évaluer l'ensemble des facteurs d'infertilité du couple. Ce bilan comportera au minimum un contrôle de la perméabilité tubaire, des dosages hormonaux de base, un spermogramme et la recherche de facteurs de risque thromboembolique.

Selon les recommandations de l'Afssaps reprises par le CNGOF, le but du traitement est d'obtenir une grossesse monofoetale évolutive.

La stratégie thérapeutique devra tenir compte de l'âge de la femme, de la durée de l'infécondité, des facteurs associés et des réponses à des stimulations antérieures. Il est indispensable d'évaluer l'ensemble des facteurs d'infertilité du couple.

Pour l'induction de l'ovulation dans le cadre d'une fécondation *in vitro*, le protocole associe généralement une gonadotrophine à un analogue de la GnRH, agoniste ou antagoniste.

Il n'y a pas d'intérêt démontré à dépasser 450 UI/j de gonadotrophines même chez les mauvaises répondeuses. Les protocoles longs utilisant les agonistes de la GnRH ont été historiquement les plus utilisés en France. Les antagonistes de la GnRH permettent une réduction de la durée de traitement, du nombre d'injections et (dans certaines études) du risque d'hyperstimulation ovarienne.

La politique de transfert et de congélation doit être discutée avec le couple. Le nombre d'embryons transférés doit tenir compte de l'âge et du terrain de la patiente, des tentatives antérieures, du taux de fécondation et de la qualité embryonnaire.

Il existe huit spécialités indiquées dans la stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples, chez les femmes entreprenant un Programme d'Assistance Médicale à la procréation, dont cinq à activité FSH seule (cf. paragraphe 06: Comparateurs cliniquement pertinents).

09.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Rekovel est un traitement de première intention dans la stimulation de l'ovulation en vue d'une fécondation *in vitro* avec ou sans ICSI.

³ Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines – Recommandations – Afssaps – 2007.

⁴ La prise en charge du couple infertile - Recommandations pour la pratique clinique – CNGOF - 2010

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'infertilité altère profondément la qualité de vie des couples.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables de REKOVELLE est important.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ REKOVELLE est un traitement de première intention.
- ▶ Il existe plusieurs d'alternatives thérapeutiques.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la prévalence de la procréation médicalement assistée,
- de ses conséquences sur la qualité de vie des couples qui en sont affectés,
- du faible besoin, en raison d'une couverture médicale importante de ce besoin
- de l'absence de démonstration de l'effet de REKOVELLE sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...) ou sur l'organisation des soins, REKOVELLE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la stimulation ovarienne contrôlée dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REKOVELLE est important dans l'indication de l'AMM

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 l'indication « Stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples, chez les femmes entreprenant un programme d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) tel que la fécondation in vitro (FIV) ou la FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). Il n'y a pas d'expérience clinique avec REKOVELLE dans le cadre d'un protocole long avec agoniste de la GnRH » et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la non infériorité démontrée de REKOVELLE par rapport à GONAL-f sur les taux de grossesse et d'implantation, évolutives,
- mais avec une marge importante de non infériorité, cliniquement significative,
- du nombre inférieur d'hyperstimulations ovariennes observées avec REKOVELLE, par rapport à GONAL-f, sans différence significative,
- du besoin thérapeutique théoriquement couvert,

la Commission considère que REKOVELLE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à GONAL-f dans la stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples, chez les femmes entreprenant un programme d'assistance médicale à la procréation.

010.3 Population cible

Selon le rapport médical et scientifique 2015 de l'Agence de la biomédecine portant sur l'activité d'AMP de 2011 à 2014⁵, 61 894 fécondations *in vitro* (FIV/ICSI) et 25 416 transferts d'embryons congelés ont été effectués en 2014.

Evolution de l'activité d'AMP entre 2011 et 2014.

| | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---------------|--------|--------|--------|--------|
| FIV hors ICSI | 21 929 | 21 478 | 21 590 | 20 717 |
| ICSI | 39 816 | 40 582 | 40 774 | 41 177 |
| TEC | 20 551 | 22 080 | 23 055 | 25 416 |
| TOTAL | 82 296 | 84 140 | 85 419 | 87 310 |

La population cible de REKOVILLE peut être approchée par le nombre de tentatives d'AMP réalisées par fécondation *in vitro* avec ou sans ICSI et de cycles de transferts d'embryons congelés, bien qu'un faible pourcentage de FIV avec ou sans ICSI et de TEC soient réalisés en cycles naturels⁶, donc sans utilisation de gonadotrophines

Estimation/conclusion

Au total, la population cible maximale de REKOVILLE peut être évaluée à environ 87 000 tentatives par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

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

► **Demandes de données**

La Commission souhaite disposer des données mentionnées au paragraphe 8.4 lors de sa prochaine évaluation.

⁵<https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/procreation/01-amp/telechargement/TAMP1.gif>

⁶<https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/procreation/01-amp/telechargement/TAMP96.gif>