



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 octobre 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 9 janvier 2000 (JO du 9 février 2000)

Nouvel examen des spécialités :

GONAL-F 75 UI (5,5 microgrammes), poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon (CIP: 357 792-9)

5 flacons (CIP: 357 793-5)

Laboratoire SERONO

follitropine alfa

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie-obstétrique et/ou en endocrinologie et métabolisme.

Date de l'AMM :

GONAL-F 75 UI : 20 octobre 1995

GONAL-F 1050 UI : 29 janvier 2001

GONAL-F 450 UI : 07 juin 2002

GONAL-F 300 UI, 450 UI, : 900 UI 23 février 2004

Date des rectificatifs d' AMM : 16 juin 1999, 21 juin 2001, 17 juin 2004

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Suite au nouvel examen par la Commission de la Transparence dans le cadre de l'article R 163-21 du code de la Sécurité Sociale, l'avis de la Commission du 16 novembre 2005 est modifié selon le texte ci-après :



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 octobre 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 9 janvier 2000 (JO du 9 février 2000)

GONAL-F 75 UI (5,5 microgrammes), poudre et solvant pour solution injectable
1 flacon (CIP: 357 792-9)
5 flacons (CIP: 357 793-5)

Laboratoire SERONO

follitropine alfa

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie-obstétrique et/ou en endocrinologie et métabolisme.

Date de l'AMM :

GONAL-F 75 UI : 20 octobre 1995

GONAL-F 1050 UI : 29 janvier 2001

GONAL-F 450 UI : 07 juin 2002

GONAL-F 300 UI, 450 UI, : 900 UI 23 février 2004

Date des rectificatifs d' AMM : 16 juin 1999, 21 juin 2001, 17 juin 2004

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint des spécialités :

GONAL-F 300 UI (22 microgrammes/0,5 ml), solution injectable en stylo prérempli
1 cartouche (CIP: 363 479-7)

GONAL-F 450 UI/0,75 ml (33 microgrammes/0,75 ml), poudre et solvant pour solution injectable
1 flacon (CIP: 357 798-7)

GONAL-F 450 UI (33 microgrammes/0,75 ml), solution injectable en stylo prérempli
1 cartouche (CIP: 363 480-5)

GONAL-F 900 UI (66 microgrammes/1,5 ml), solution injectable en stylo prérempli
1 cartouche (CIP: 363 481-1)

GONAL-F 1050 UI/1,75 ml (77 microgrammes/1,75 ml), poudre et solvant pour solution injectable
1 flacon (CIP: 357 801-8)

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

follitropine alfa

1.2. Indications

- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.
- 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 (GIFT) et le transfert intratubaire de zygotes (ZIFT).
- GONAL-f, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l.
- GONAL-f est indiqué pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotropine humaine (hCG).

1.3. Posologie

Tout traitement par GONAL-f doit être institué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.

GONAL-f s'administre par voie sous-cutanée.

Les doses recommandées pour GONAL-f correspondent à celles utilisées avec la FSH urinaire.

L'évaluation clinique de GONAL-f montre que les doses quotidiennes, les schémas thérapeutiques et la surveillance du traitement ne doivent pas être différents de ceux utilisés couramment pour les préparations contenant de la FSH urinaire. Cependant, lorsque ces doses étaient utilisées dans une étude clinique comparant GONAL-f et la FSH urinaire, GONAL-f s'est révélé plus efficace que la FSH urinaire en termes de dose totale nécessaire plus faible et de durée de traitement plus courte, pour atteindre des conditions pré-ovulatoires. Il est conseillé de se conformer aux doses de départ recommandées. (Cf RCP)

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

Avis de la Commission du 10 juillet 1996
Avis de la Commission du 4 septembre 1996

GONAL-F 75 UI

La place de GONAL-f est notable dans la prise en charge médicale de l'infertilité de la femme.

La Commission reconnaît pour GONAL-f une amélioration du service médical rendu potentielle (IV) par rapport à METRODINE HP, spécialité pour laquelle une amélioration du service médical rendu importante avait été reconnue par rapport à la forme non purifiée METRODINE.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques de l'A.M.M.

Avis de la Commission du 8 septembre 1999

GONAL-F 75 UI

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

Avis de la Commission du 3 novembre 1999

GONAL-F 75 UI : inscription dans l'extension d'indication : « GONAL-f est indiqué pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotropine humaine (hCG) ».

Le service médical rendu dans cette indication est important.

GONAL-f dans cette nouvelle indication apporte une amélioration du service médical rendu du même ordre que dans les indications gynécologiques (ASMR IV).

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Avis de la Commission du 6 septembre 2000 - réévaluation

GONAL-f 75 UI : Niveau de service médical rendu dans toutes les indications : important

Avis de la Commission du 21 novembre 2001

GONAL-F: inscription dans l'extension d'indication : « GONAL-f, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l ».

Le service médical rendu dans cette indication est important.

Compte-tenu de la possibilité d'administrer séparément la LH et la FSH, permettant d'adapter individuellement le rapport des doses de ces deux hormones, cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV par rapport à MENOGEN.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication thérapeutique et les posologies de l'AMM

Avis de la Commission du 22 janvier 2003

GONAL-F 450 UI/0,75 ml (33 microgrammes/0,75 ml), poudre et solvant pour solution injectable

Le service médical rendu est important.

La spécialité GONAL-f 450 UI/0,75 ml est un complément de gamme et n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Avis de la Commission du 30 juin 2004

GONAL-F 300 UI/0,5 ml, 450 UI/0,75 ml, 900 UI/1,5 ml en stylo pré-rempli

Le service médical rendu par GONAL-f est important.

Les spécialités GONAL-f en stylo pré-rempli n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux formes de GONAL-f déjà commercialisées, en flacon.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications de l'AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

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
G03GA05	follitropine alfa

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Ce sont les autres FSH :

follitropine bêta : PUREGON 50, 75, 100 et 150 UI, solution injectable (FSH recombinante)

urofollitropine : FOSTIMON 75 et 150 UI, solution injectable (FSH d'extraction urinaire)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Toutes les gonadotrophines et tous les inducteurs de l'ovulation (clomifène).

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a déposé 7 études, ne seront détaillées que les 5 études non analysées lors des examens antérieurs par la Commission de transparence.

Une méta-analyse¹ de 18 études randomisées a comparé l'efficacité de la FSH recombinante et de la FSH urinaire lors d'une stimulation ovarienne dans le cadre de la Fécondation In Vitro (FIV) ou de l'ICSI.

Il a été observé une différence significative sur le taux de grossesse (critère principal) chez les patientes traitées par la FSH recombinante comparé à celles traitées par la FSH urinaire. La différence de taux de grossesse clinique a été de 3,7%.

Cette différence a été observée uniquement lors d'une stimulation ovarienne dans le cadre de la Fécondation In Vitro (FIV) et pas après ICSI.

Aucune différence n'a été observée sur le taux d'avortement spontané et le taux de grossesse multiple entre la FSH recombinante et la FSH urinaire.

Une étude épidémiologique observationnelle (Ludwig M. et al., 2004) a comparé l'efficacité de la FSH recombinante et de l'hMG urinaire. Cette étude de grande ampleur porte sur l'analyse de plus de 24 500 cycles. Ces cycles représentent plus de 80 % du nombre de cycles de traitement (FIV) enregistrés au cours d'une année en Allemagne. Le taux moyen de naissance d'enfants nés vivants a été de 16,9% chez les patientes traitées par FSH recombinante et de 14,5% chez celles traitées par l'hMG urinaire.

La quantité de gonadotrophine nécessaire par naissance a été plus importante dans le groupe hMG urinaire que dans le groupe FSH recombinante (245,3 UI versus 175,8 UI).

¹ Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev 2000

Une étude² non comparative a évalué l'efficacité de GONAL-f chez 19 hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope sévère et isolé et pré-traités pendant 6 mois par la choriogonadotropine humaine (hCG). L'analyse a été réalisée en per protocole. Les patients ont reçu pendant 18 mois 150 UI 3 fois par semaine de GONAL-f et 2000 UI (2 fois par semaine) d'hCG. Le critère principal de l'étude a été : concentration des spermatozoïdes $\geq 1,5.10^6/\text{ml}$. Douze des dix-neuf patients ont atteint une concentration spermatique $\geq 1,5.10^6/\text{ml}$.

Une étude³ non comparative a évalué l'efficacité de GONAL-f en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH) chez 38 femmes anovulatoires (groupe I de l'OMS). Les patientes ont reçu pendant 84 cycles 150 UI/j de FSH recombinante et 75 UI/j de LH recombinante). Une croissance folliculaire (critère principal : follicule $\geq 18 \text{ mm}$) a été observée dans 79 cycles sur 84.

Une étude⁴ non comparative a évalué l'efficacité de GONAL-f en stimulation folliculaire avant FIV ou ICSI chez 1427 patientes pendant 6 mois. Le taux de grossesse clinique (>12 semaines) a été de 29,2% par cycle et de 34,4% par transfert.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les précédents avis de la Commission.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2005), GONAL-f (sous toutes ses formes) a fait l'objet de 14 000 prescriptions dans 100% des cas dans le traitement de l'infertilité féminine.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les situations concernées par les spécialités GONAL-f entraînent une perturbation de la qualité de vie.

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

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

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention dans le traitement de l'anovulation (y compris dystrophie ovarienne polykystique) chez les femmes ne répondant pas au citrate de clomifène.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans les autres indications.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important.

² P. Bouloux et al. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. Fertility and sterility, Vol 77, February 2002

³ Burgues S. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation : evidence from a multicentre study in Spain. Human reproduction Vol 16, No 12 pp. 2525-2532, 2001

⁴ A. Lass et al. Routine use of r-hFSH follitropin alfa filled-by-mass for follicular development for IVF : a large multicentre observational study in the UK. Reproductive BioMedicine Online Vol 8, No 6, 604-610, 2004

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Patientes anovulatoires (y compris SOPK)

Ces spécialités GONAL-f sont des médicaments de deuxième intention dans l'anovulation (y compris dystrophie ovarienne polykystique) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène.

L'objectif du traitement par GONAL-f est de développer un seul follicule de de Graaf mature à partir duquel l'ovule sera libéré après administration d'hCG.

GONAL-f peut être prescrit en injection quotidienne. Chez les patientes réglées, le traitement devra commencer dans les 7 premiers jours du cycle menstruel et sera adapté à la réponse individuelle de chaque patiente.

Si une patiente n'a pas de réponse adéquate après 4 semaines de traitement, ce cycle devra être abandonné et la patiente recommencera un traitement avec une dose de départ plus élevée que dans le cycle abandonné.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 µg de r-hCG ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de GONAL-f. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant de l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine (IIU) peut être pratiquée.

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

Patientes entreprenant une stimulation ovarienne en vue d'obtenir une croissance folliculaire multiple avant une Fécondation In Vitro ou d'autres techniques d'Assistance Médicale à la Procréation

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Le schéma thérapeutique destiné à provoquer une superovulation comprend l'administration de 150 à 225 UI de GONAL-f par jour, en commençant le 2ème ou le 3ème jour du cycle. Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate (déterminée par le contrôle des taux plasmatiques d'estrogènes et/ou un examen échographique), en ajustant la posologie en fonction de la réponse de la patiente (habituellement pas au-delà de 450 UI/jour). En général, un développement folliculaire adéquat est obtenu en moyenne vers le dixième jour de traitement (de 5 à 20 jours).

Une injection unique de 250 µg de r-hCG ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG est administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de GONAL-f pour induire la maturation folliculaire finale.

La désensibilisation avec un agoniste de la Gonadotrophin-Releasing Hormone (Gn-RH) est fréquemment utilisée pour supprimer le pic de LH endogène et contrôler la sécrétion basale de LH. Dans un schéma thérapeutique courant, on commence l'administration de GONAL-f environ 2 semaines après le début du traitement par l'agoniste, les deux traitements étant poursuivis jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate. Par exemple, on administrera après les deux semaines de traitement par agoniste, 150 à 225 UI de GONAL-f durant les 7 premiers jours. La dose sera ensuite adaptée en fonction de la réponse ovarienne.

L'expérience tirée de la FIV montre, qu'en général, les taux de succès du traitement restent stables pour les 4 premières tentatives et diminuent graduellement par la suite.

Patientes anovulatoires en raison d'un déficit sévère en LH et en FSH

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

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

Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, celle-ci étant déterminée par la mesure de la taille du follicule par échographie et la sécrétion estrogénique. Le traitement recommandé commence par 75 UI de lutropine alfa par jour, avec 75 à 150 UI de FSH.

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

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 µg de r-hCG ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après les dernières injections de GONAL-f et de lutropine alfa. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG.

Alternativement, une insémination intra-utérine (IIU) peut être pratiquée.

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

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

Hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

GONAL-f doit être administré à une posologie de 150 UI, 3 fois par semaine, en association avec l'hCG, pendant 4 mois minimum. Si, après cette période, le patient n'a pas répondu au traitement combiné, celui-ci pourra être prolongé ; l'expérience clinique montre qu'il peut être nécessaire de traiter pendant au moins 18 mois pour établir une spermatogénèse.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

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

6.3.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 100%