

AVIS DE LA COMMISSION

18 avril 2001

**ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie**  
**Boîte de 1 et boîte de 5**

**ORGANON S.A.**

ganirelix

Liste I

Médicament soumis à surveillance particulière.

Médicament soumis à une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou en gynécologie-obstétrique et/ou en endocrinologie et métabolisme.

Date de l'AMM : 17 mai 2000

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

## I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### Principe actif

ganirelix

### Originalité

Le ganirelix est un antagoniste compétitif de la Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH ou LH-RH). Il inhibe de manière réversible la sécrétion de gonadotrophines pituitaires, empêchant ainsi un pic d'hormone lutéinisante et une ovulation prématurée.

### Indication thérapeutique

Prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) dans le cadre des techniques d'assistance médicales à la procréation (AMP).

Dans les études cliniques, ORGALUTRAN a été utilisé en association avec une hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (FSH).

### Posologie

L'hyperstimulation ovarienne contrôlée par la FSH peut commencer au 2<sup>ème</sup> ou au 3<sup>ème</sup> jour des règles. ORGALUTRAN (0,25 mg) doit être injecté par voie sous-cutanée une fois par jour, en commençant le 6<sup>ème</sup> jour de l'administration de FSH. Le début du traitement par ORGALUTRAN peut être retardé en l'absence de croissance folliculaire, bien que l'expérience clinique soit basée sur un début de traitement par ORGALUTRAN au 6<sup>ème</sup> jour de l'administration de FSH. ORGALUTRAN et la FSH doivent être administrés approximativement au même moment. Cependant, les préparations ne doivent pas être mélangées et des sites d'injection différents doivent être utilisés.

Les ajustements de dose de FSH doivent être basés sur le nombre et la taille des follicules en voie de maturation, plutôt que sur la quantité d'estradiol circulant. Le traitement quotidien par ORGALUTRAN doit être poursuivi jusqu'au jour où un nombre suffisant de follicules de taille adéquate est obtenu. La maturation finale des follicules peut être induite par l'administration de Gonadotrophine Chorionique humaine (hCG). En raison de la demi-vie du ganirelix, le délai entre deux injections d'ORGALUTRAN, et le délai entre la dernière injection d'ORGALUTRAN et l'injection d'hCG ne doivent pas dépasser 30 h, car autrement, un pic prématuré de LH risque de survenir.

Par conséquent, quand ORGALUTRAN est injecté au cours de la matinée, le traitement avec

ORGALUTRAN devra être poursuivi pendant toute la période de traitement par la gonadotrophine, y compris le jour de déclenchement de l'ovulation.

Quand ORGALUTRAN est injecté au cours de l'après-midi, la dernière injection d'ORGALUTRAN devra être faite dans l'après-midi, la veille du jour de déclenchement de l'ovulation.

ORGALUTRAN s'est avéré sûr et efficace chez les patients ayant eu plusieurs cycles de traitement.

Le besoin d'un maintien de la phase lutéale pendant les cycles sous ORGALUTRAN n'a pas été étudié. Dans les études cliniques, le maintien de la phase lutéale a été fait selon les pratiques habituelles du centre d'étude.

## II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC 1999

|    |   |                                                            |
|----|---|------------------------------------------------------------|
| H  | : | Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues           |
| 01 | : | Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues       |
| C  | : | Hormones hypothalamiques                                   |
| C  | : | Hormones inhibitrices de la libération des gonadotrophines |
| 01 | : | Ganirelix                                                  |

### Classement dans la nomenclature ACP

|      |   |                                               |
|------|---|-----------------------------------------------|
| G    | : | Système génito-urinaire et hormones sexuelles |
| GH   | : | Gynécologie et hormones sexuelles             |
| C13  | : | Stérilité                                     |
| P2   | : | Autres                                        |
| P2-5 | : | Antagonistes de la LHRH                       |

### Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

- Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :  
CETROTIDE 0,25 mg, poudre et solvant pour solution injectable  
CETROTIDE 3 mg, poudre et solvant pour solution injectable
- Médicaments à même visée thérapeutique :  
Agonistes de la GnRH ayant l'indication :
  - DECAPEPTYL 0,1 mg, poudre et solvant pour solution injectable SC

- DECAPEPTYL LP 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable IM
- SUPREFACT, solution injectable SC 1 mg/ml
- SUPREFACT, solution nasale 100 µg/pulvérisation

### III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives

Il n'y a pas d'étude comparative ORGALUTRAN *versus* CETROTIDE.

Deux études comparatives *versus* des agonistes de la GnRH administrés selon un protocole long ont été réalisées :

- ORGALUTRAN *versus* SUPREFACT (buséréline par voie intra-nasale),
- ORGALUTRAN *versus* DECAPEPTYL 0,1 mg (triptoréline par voie sous-cutanée).

#### Efficacité

Les critères principaux d'efficacité étaient : - le nombre moyen d'ovocytes,  
- le taux de grossesse.

| Etude                                      | 38 607     |           | 38 616     |            |
|--------------------------------------------|------------|-----------|------------|------------|
| Traitement                                 | ORGALUTRAN | SUPREFACT | ORGALUTRAN | DECAPEPTYL |
| N                                          | 463        | 238       | 226        | 111        |
| <u>Follicules le jour de l'ovulation</u>   |            |           |            |            |
| Nombre ≥ 11 mm                             | 11         | 12        | 10         | 11         |
| Nombre ≥ 15 mm                             | 7          | 8         | 8          | 8          |
| Nombre ≥ 17 mm                             | 5          | 5         | 5          | 6          |
| <u>Nombre moyen d'ovocytes ponctionnés</u> | 9,1        | 10,4      | 7,9        | 9,6        |
| <u>Grossesses cliniques</u>                |            |           |            |            |
| - par ponction (%)                         | 20,3       | 25,7      | 31,00      | 33,9       |
| - par transfert (%)                        | 23,3       | 29,0      | 34,3       | 38,5       |
| <u>Durée médiane</u>                       |            |           |            |            |
| - d'administration (j)                     | 5          | 27        | 5          | 27         |
| - de la stimulation ovarienne (j)          | 9          | 10        | 9          | 10         |

#### Tolérance

Le profil de tolérance d'ORGALUTRAN était similaire à celui des agonistes de la GnRH, avec toutefois une plus faible incidence de réactions au site d'injection avec ORGALUTRAN.

Les incidences de syndromes d'hyperstimulation ovarienne étaient de :

- étude 38 607 : 2,4 % dans le bras ORGALUTRAN *versus* 5,9 % dans le bras SUPREFACT,
- étude 38 616 : 1,8 % dans le bras ORGALUTRAN *versus* 0,9 % dans le bras DECAPEPTYL.

#### Service médical rendu

Dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, suivie de prélèvement d'ovocytes, l'ovulation prématurée par survenue d'un pic de LH doit être prévenue : en effet dans ce cas elle intervient alors que la maturation du follicule est encore insuffisante.

ORGALUTRAN entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Cette spécialité a démontré son efficacité dans cette indication avec une bonne tolérance.

La place d'ORGALUTRAN dans la prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'assistance médicales à la procréation est notable.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

La prise en charge de la stérilité présente un intérêt en termes de santé publique.

Le service médical rendu par ORGALUTRAN est important.

### **Amélioration du service médical rendu**

Bien qu'aucune étude directe ORGALUTRAN *versus* CETROTIDE ne soit disponible, ces deux spécialités peuvent être considérées comme équivalentes.

### **Stratégie thérapeutique recommandée**

#### Références Médicales Opposables 1998

Thème 51 : Stérilité du couple.

#### Population cible

La population cible d'ORGALUTRAN telle que définie par le libellé de l'AMM est difficile à estimer.

Cependant, selon les données épidémiologiques disponibles, 60 000 couples consulteraient chaque année pour des problèmes d'infertilité datant d'au moins un an. Un traitement médicamenteux de la stérilité serait prescrit chez 40 % à 60 % de ces femmes, soit chez 24 000 à 36 000 femmes.

### **Recommandations de la Commission de la Transparence**

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

Taux de remboursement : 100 %