

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

21 novembre 2001

GONAL-F 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable
GONAL-F 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable
(Boîtes de 1 et 5)

Date des AMM européennes centralisées : 20 octobre 1995
Extension d'indication : 21 juin 2001

GONAL-F 37,5 UI, poudre et solvant pour solution injectable
(Boîtes de 1 et 5)

Date de l'AMM européenne centralisée : 18 juin 1999
Extension d'indication : 21 juin 2001

Laboratoires Serono

Follitropine alfa (Hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (FSH))

Liste I

Surveillance particulière pendant le traitement.
Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie et/ou en gynécologie
obstétrique et/ou en endocrinologie et métabolisme

Motif de la demande : extension d'indication thérapeutique :

« 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. »

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

Principe actif

Follitropine alfa (Hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH))

Indications thérapeutiques

- Anovulation (y compris dystrophie ovarienne polykystique – SOPK) chez les femmes ne répondant pas 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 spermatogénèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotrophine humaine (hCG).

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. La poudre doit être reconstituée immédiatement avant l'utilisation, avec le solvant joint. Afin d'éviter l'injection de volumes trop importants, GONAL-F 37,5 UI peut être dissous dans 1 ml de solvant et mélangé à GONAL-F 75 UI et/ou GONAL-F 150 UI.

Jusqu'à 3 ampoules de poudre peuvent être dissoutes dans 1 ml de solvant.

Les doses recommandées pour GONAL-F correspondent à celles utilisées pour 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 terme 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 indiquées ci-dessous.

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

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 en mesurant 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 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.

(cf RCP pour les autres indications).

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2001)

G	:	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
03	:	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
G	:	Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation
A	:	Gonadotrophines
05	:	Follitropine alfa

Classement dans la nomenclature ACP

G	:	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
GH	:	Gynécologie et hormones sexuelles
C13	:	Stérilité
P1	:	Inducteur de l'ovulation
P1-1	:	Gonadotrophines

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

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique dans l'extension d'indication :

MENOGON (hMG, correspondant à une association de FSH 75 UI et de LH 75 UI)

Evaluation concurrentielle

Médicaments de la classe thérapeutique de référence mentionnés au 2° de l'article R 163-18 du Code de la Sécurité Sociale :

- le premier en nombre de journées de traitement :
gamme GONAL-F
- le plus économique du point de vue du coût de traitement médicamenteux :
MENOGON
- le dernier inscrit :
GONAL-F 37,5 UI

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (2000), Journal Officiel.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Service médical rendu

L'affection concernée par les spécialités GONAL-F entraîne une dégradation 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 dans cette indication des médicaments de première intention, en association avec une préparation à base de LH.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par les spécialités GONAL-F dans cette indication est important.

Amélioration du service médical rendu

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, les spécialités GONAL-F 37,5 UI, 75 UI et 150 UI apportent une amélioration du service médical rendu de niveau IV par rapport à MENOGEN.

Stratégie thérapeutique recommandée

Population cible

Selon les données épidémiologiques disponibles, 60 000 couples consulteraient chaque année pour des problèmes d'infertilité supérieurs à un an. Parmi ces 60 000 couples, le diagnostic d'infertilité est posé chez 74 % des femmes. L'insuffisance hypothalamo-hypophysaire ne représente que 1,2 % des causes d'infertilité soit **au maximum 500 femmes environ**.

Il est à noter, que selon une évaluation de la population cible réalisée au niveau de l'Europe environ 1 000 femmes seraient susceptibles d'être traitée par GONAL-F pour ce type d'infertilité.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'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 l'extension d'indication thérapeutique et les posologies de l'AMM.

Le conditionnement est adapté.

Taux de remboursement : 100%