

AVIS DE LA COMMISSION

30 juin 2004

GONAL-f 300 UI / 0,5 ml (22 mg / 0,5 ml), solution injectable en stylo prérempli
Boîte de 1 stylo prérempli et de 5 aiguilles

GONAL-f 450 UI / 0,75 ml (33 mg / 0,75 ml), solution injectable en stylo prérempli
Boîte de 1 stylo prérempli et de 7 aiguilles

GONAL-f 900 UI / 1,5 ml (66 mg / 1,5 ml), solution injectable en stylo prérempli
Boîte de 1 stylo prérempli et de 14 aiguilles

Serono France SA

Follitropine alfa

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

Date de l'AMM : 23 février 2004

Caractéristiques de la demande :
Inscription Sécurité Sociale et collectivités.

Secrétariat général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Follitropine alfa

1.2. Originalité

Première présentation de follitropine alfa en stylo pré-rempli.

1.3. Indication

- Anovulation (y compris 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 telle que la fécondation in vitro, le transfert intratubaire de gamètes et le transfert intratubaire de zygotes.
- 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 femmes 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.

1.4. 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 dose quotidienne varie de 75 à 225 UI, selon les indications et les patients.

Cf. R.C.P.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Ce sont les autres FSH :

- Dans les indications : anovulation (2ème intention), stimulation de la croissance folliculaire multiple avant assistance médicale à la procréation,

follitropine bêta : (FSH recombinante)	PUREGON 50, 75, 100, 150, 200 UI / 0,5 ml, solution injectable (flacon) PUREGON 300 UI / 0,36 ml et PUREGON 600 UI / 0,72 ml solution injectable (cartouche)
---	--

follitropine alfa : (FSH recombinante)	GONAL-f 37,5 – 75 – 150 – 450 et 1 050 UI, poudre (flacon) et solvant (seringue)
---	---

urofollitropine : (FSH d'extraction urinaire)	FOSTIMON 75 UI, et 150 UI poudre et solvant pour solution injectable (flacon + ampoule)
---	--

- Dans l'indication stimulation du développement folliculaire en cas de déficit sévère en LH et FSH :

follitropine alfa :	GONAL-f 37,5 – 75 – 150 - 450 et 1 050 UI, poudre (flacon) et solvant (seringue)
---------------------	---

- Dans l'indication stimulation de la spermatogénèse :

follitropine bêta : PUREGON 50, 75, 100, 150, 200 UI / 0,5 ml,
solution injectable (flacon)
PUREGON 300 UI / 0,36 ml et
PUREGON 600 UI / 0,72 ml
solution injectable (cartouche)

follitropine alfa : GONAL-f 37,5 – 75 – 150 - 450 et 1 050 UI,
poudre (flacon) et solvant (seringue)

2.2.2 Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement (Base taxe 2002) :
PUREGON
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
GONAL-f
- le dernier inscrit :
GONAL-f 450 UI (JO du 11 avril 2003)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études cliniques ont été déposées dont une étude de bioéquivalence (IMP 23572) et deux études réalisées chez des patientes avant procréation médicalement assistée :

Hugues JN (RBM online 2003 ; vol 6 (2) : 185 – 190)

Balasch J. (RBM online 2004 ; vol 8 (4))

3.1. Efficacité

Référence de l'étude	Méthode – plan	Comparateurs - Effectifs	Critères principaux d'efficacité	Résultats d'efficacité
IMP 23572	Etude de bioéquivalence. Randomisée, ouverte, en double cross-over. 7 jours de wash-out entre les 2 phases.	Gonal-f en solution (identique à celle du stylo pré-rempli) versus Gonal-f lyophilisé en flacon. Injection sous cutanée dans les 2 groupes, sans utilisation du stylo comme méthode d'injection. N=44 (22 hommes et 22 femmes volontaires sains)	Cmax Aire sous la courbe (AUC) de la concentration (cc) plasmatique en fonction du temps Tmax	<u>AUC</u> : 841 UI/h pour la forme en solution versus 844 UI/h pour la forme lyophilisée (NS) <u>Cmax</u> : 8,99 UI/l pour la forme en solution versus 8,51 UI/l pour la forme lyophilisée (NS) <u>Tmax</u> : 15 heures pour la forme en solution versus 12 heures pour la forme lyophilisée (p=0,01).
Hugues JN (2003)	Randomisée, double aveugle, multicentrique. Objectif : confirmer l'équivalence de la FSH recombinante humaine quantifiée en µg (FbM) et par bioessai (FbIU) pour stimuler le développement multifolliculaire avant aide médicale à la procréation.	8 groupes : FSH FbM : N=66 (4 lots) FSH FbIU : N=65 (4 lots) Traitement : 150 UI de FSH par jour pendant 5 jours puis adaptation des doses jusqu'à 450 UI par jour.	Nombre de follicules > 11 mm Estradiolémie Nombre d'ovocytes ponctionnés Nombre d'ovocytes fécondés Nombre d'embryons viables Taux de grossesse clinique	NS, pour tous les critères cités ci-contre Il y a eu une plus grande variabilité entre les différents lots pour le taux de grossesse clinique sous FSH FbIU (29,4) que sous FSH FbM (5,5) (p=0,001).
Balasch J (2004)	Etude après commercialisation de Gonal-f FbM en Espagne, rétrospective, monocentrique. Objectif : comparer les résultats cliniques de Gonal-f FbIU et de Gonal-f FbM dans un centre de FIV, après désensibilisation par analogue de la GnRH.	FSH FbM : N=125 FSH FbIU : N=125	Durée de la stimulation ovarienne Dose totale de FSH Nombre de patientes ponctionnées Nombre de follicules, en fonction de leur taille, le jour de l'hCG Concentration en estradiol le jour de l'hCG Epaisseur de l'endomètre le jour de l'hCG	NS, pour tous les critères cités ci-contre sauf pour la <u>durée de la stimulation ovarienne</u> : 11,1 jours sous FSH FbIU contre 10,1 jours sous FSH FbM (p=0,02). <u>Critères secondaires</u> : <u>Taux de fécondation</u> : NS <u>Qualité embryonnaire évaluée au 2ème jour</u> (p=0,0013) <u>taux d'implantation</u> : 18,6 sous FSH FbIU contre 28,6 sous FSH FbM (p=0,008) <u>Nombre de grossesses</u> : NS

NS : non significatif

Résultats cliniques :

L'étude IMP 23572 a montré la bioéquivalence de GONAL-f en solution et de GONAL-f lyophilisé.

Dans l'étude de Hugues, les résultats avec la méthode de quantification de la FSH par unité de masse ont été comparables à ceux avec la méthode de quantification en Unités Internationales (UI), sauf pour un critère : pour le taux de grossesse, la variabilité de la réponse ovarienne entre les lots chez les patientes traitées par FSH quantifiée en UI a été significativement plus importante que chez les patientes traitées par FSH quantifiée en unité de masse.

Dans l'étude de Balasch, la durée de la stimulation ovarienne, la qualité embryonnaire évaluée au 2ème jour et le taux d'implantation chez les patientes traitées par FSH quantifiée par unité de masse ont été significativement supérieurs à ceux observés chez les patientes traitées par FSH quantifiée en UI. Le nombre de grossesse a été comparable dans les 2 groupes.

3.2. Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude de Hugues ont été des céphalées, une gêne et une douleur abdominales.

Les résultats de tolérance ne figurent pas dans la publication de l'étude de Balasch.

Le RCP mentionne comme événements indésirables très fréquents (>1/10) : des kystes ovariens, une réaction au site d'injection et des maux de tête.

3.3. Conclusion

Les données cliniques fournies par la firme n'ont concerné qu'une des indications de GONAL-f : l'utilisation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation.

Dans l'étude de Hugues (Hugues JN. 2003), il y a eu une variabilité du taux de grossesse plus importante entre les lots, chez les patientes traitées par FSH quantifiée en UI que chez les patientes traitées par FSH quantifiée en unité de masse.

Néanmoins, dans les 2 études cliniques présentées (Hugues JN. 2003 ; Balasch J. 2004), il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes pour le taux de grossesse, que la FSH soit quantifiée en unité de masse ou en UI.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les situations concernées par GONAL-f peuvent entraîner une altération 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 dans l'indication « stimulation de la croissance folliculaire multiple, dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation ». La commission ne dispose pas de données cliniques dans les 3 autres indications.

Dans l'anovulation (y compris la dystrophie ovarienne polykystique) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène, ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention. Dans les autres indications, ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par GONAL-f est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. 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 2^{ème} ou le 3^{ème} 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.

4.4. Population cible

Patientes anovulatoires (y compris SOPK)

Environ 60 000 couples consultent chaque année pour des problèmes de stérilité. Les troubles de l'ovulation représentent 1/3 des causes de stérilité (**20 000 femmes** concernées). La population cible est difficilement estimable car limitée aux femmes ne répondant pas à un traitement par le citrate de clomifène.

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

Selon les données du registre FIVNAT extrapolées à l'ensemble des centres autorisés à pratiquer des FIV, environ 40 000 cycles de fécondation in vitro ont été réalisés en France durant l'année 2000.

Environ 80 000 cycles en vue d'une IUI et 150 000 cycles de stimulation simple sont réalisés chaque année.

Selon les experts, au total, environ **70 000 à 90 000 femmes** sont concernées par la Fécondation In Vitro ou par d'autres techniques d'Assistance Médicale à la Procréation.

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

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**.

Selon une évaluation de la population cible réalisée au niveau de l'Europe et extrapolée à la France, environ 1000 femmes seraient susceptibles d'être traitées par GONAL-F pour ce type d'infertilité.

Hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique

La Commission ne dispose d'aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer la fréquence d'une déficience de la spermatogenèse liée à un hypogonadisme hypogonadotrope.

Dans ces conditions, elle ne peut s'appuyer que sur des avis d'experts lesquels estiment la population cible correspondant à cette indication à environ **100 patients** par an.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription des spécialités GONAL-f 300, 450 et 900 en stylo prérempli 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.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté à la posologie.

4.5.2 Taux de remboursement : 100 %