



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 MARS 2021

progestérone
AMELGEN, 400 mg, ovule

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation chez la femme.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'assistance médicale à la procréation (AMP) est indiquée lorsqu'un couple est confronté à une infertilité qui a été médicalement constatée, ou pour éviter la transmission d'une maladie grave à l'enfant ou à l'un des membres du couple.

En particulier, la supplémentation en phase lutéale, est nécessaire lors de la réalisation d'une fécondation in vitro (FIV).

Pour la supplémentation de la phase lutéale, les recommandations de 2013 du NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) considèrent l'utilisation de la progestérone en 1^{ère} intention, avant d'envisager les autres alternatives (tels que la gonadotrophine chorionique humaine, hCG) qui augmentent la probabilité de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Par ailleurs, l'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) dans ses recommandations de 2019, considère la progestérone comme seul traitement recommandé pour le soutien de la phase lutéale post-FIV.

A ce jour, plusieurs spécialités de progestérone ont l'AMM en France dans la supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV) :

- UTROGESTAN et ESTIMA, capsules molles vaginales de progestérone ainsi que leurs génériques ;
- CRINONE, gel vaginal de progestérone, 80 mg/g ;
- PROGIRON, solution injectable avec 25 mg de progestérone en sous-cutané ou intramusculaire.

Place du médicament

Compte-tenu de l'absence de démonstration de la non-infériorité d'AMELGEN (ovule de 400 mg de progestérone) versus CRINONE (gel vaginal de progestérone, 80 mg/g), et malgré l'intérêt que pourrait avoir cette spécialité au regard de son schéma thérapeutique, AMELGEN (progestérone) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP).

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	AMELGEN (progestérone) est indiqué pour la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation chez la femme.
SMR	INSUFFISANT au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet
ISP	AMELGEN (progestérone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu de l'absence de démonstration de la non-infériorité d'AMELGEN (ovule de 400 mg de progestérone) versus CRINONE (gel vaginal de progestérone, 80 mg/g), et malgré l'intérêt que pourrait avoir cette spécialité au regard de son schéma thérapeutique, AMELGEN (progestérone) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP).
Population cible	Sans objet

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'AMELGEN (ovule de 400 mg de progestérone) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme.

AMELGEN, ovule de 400 mg de progestérone, a obtenu une AMM nationale par procédure décentralisée le 13/08/2018 dans cette indication.

Les autres spécialités de progestérone ayant l'AMM en France dans cette indication sont :

- UTROGESTAN¹ et ESTIMA², capsules molles vaginales, qui ont été évaluées par la Commission de la Transparence et ont obtenu un SMR important.
- CRINONE (gel vaginal de progestérone, 80 mg/g) et PROGIRON (solution injectable avec 25 mg de progestérone en sous-cutané ou intramusculaire). Ces 2 spécialités n'ont pas fait l'objet d'Avis de la Commission de la Transparence.

02 INDICATION

AMELGEN est indiqué pour la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme.

03 POSOLOGIE

Cf. RCP : « Un ovule de 400 mg administré par voie vaginale deux fois par jour à partir du jour du prélèvement des ovocytes. L'administration d'AMELGEN doit être poursuivie pendant 38 jours si la grossesse est confirmée ».

04 BESOIN MEDICAL

L'assistance médicale à la procréation (AMP) est indiquée lorsqu'un couple est confronté à une infertilité qui a été médicalement constatée, ou pour éviter la transmission d'une maladie grave à l'enfant ou à l'un des membres du couple^{3,4}.

En 2018, d'après le rapport de l'Agence de la Biomédecine sur l'activité d'Assistance médicale à la procréation, 148 711 tentatives d'AMP ont été recensées, regroupant les inséminations artificielles, les fécondations *in vitro* (FIV) et les transferts d'embryons congelés avec gamètes et embryons de différentes origines⁵.

En pratique, une supplémentation de la phase lutéale, est nécessaire uniquement lors de la réalisation d'une FIV, ce qui représente 63 % (93 700 tentatives) des AMP⁶.

¹ Avis de la Commission de la Transparence du renouvellement d'inscription d'UTROGESTAN (progésterone) du 11/05/16

² Avis de la Commission de la Transparence du renouvellement d'inscription d'ESTIMA (progésterone) du 27/01/10

³ Loi de bioéthique n°2004-800 du 6 août 2004 modifiée en 2011

⁴ [Internet consulté le 07/12/20] Site de la Société Française d'Endocrinologie <http://www.s fendocrino.org/article/382/item-29-ndash-infertilité-du-couple-conduite-de-la-première-consultation>

⁵ Rapport médical et scientifique de l'Agence de la Biomédecine. Activité d'Assistance médicale à la procréation 2019 [Internet consulté le 07/12/20] <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>

⁶ INSERM [Internet consulté le 07/12/20] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/assistance-medecale-procreation-amp>

Chez la femme, la FIV comprend les étapes clés suivantes⁷:

- traitement pour déclencher l'ovulation : pré-traitement, désensibilisation hypophysaire, stimulation ovarienne contrôlée ;
- récupération des ovocytes matures par ponction ovocytaire et soutien de la phase lutéale ;
- Fécondation in vitro ;
- Transfert d'un ou deux embryons résultant de la fécondation dans l'utérus de la femme.

Le soutien de la phase lutéale est une phase précoce du développement de la grossesse, qui débute à partir de la ponction ovocytaire. Durant cette phase, des médicaments doivent être administrés pour soutenir la phase lutéale, notamment pour reproduire les changements endométriaux lors d'une conception naturelle, basé naturellement sur la progestérone qui est produite par le corps jaune ovarien⁷. En effet, l'étape de désensibilisation hypophysaire réalisée au préalable de la ponction provoque une déficience de la phase lutéale durant laquelle les corps jaunes sont incapables de produire suffisamment de progestérone^{8,9}. Or un déficit en progestérone pendant la phase lutéale réduit les chances de grossesse en raison d'une incapacité à maintenir une épaisseur et une différenciation endométriale suffisantes, indispensable à l'implantation et la croissance normale de l'embryon¹⁰.

Pour la supplémentation de la phase lutéale, les recommandations de 2013 du NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) considèrent l'utilisation de la progestérone en 1^{ère} intention, avant d'envisager les autres alternatives (tels que la gonadotrophine chorionique humaine, hCG) qui augmentent la probabilité de syndrome d'hyperstimulation ovarienne⁷. Par ailleurs, l'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) dans ses recommandations de 2019, considère la progestérone comme seul traitement recommandé pour le soutien de la phase lutéale post-FIV¹¹.

A ce jour, plusieurs spécialités de progestérone ont l'AMM dans la supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV) :

- UTROGESTAN et ESTIMA, capsules molles vaginales ainsi que leurs génériques. Ces médicaments ont déjà été évalués par la Commission de la Transparence, et ont obtenu un SMR important^{1,2} ;
- CRINONE, gel vaginal de progestérone, 80 mg/g. Ce médicament n'a jamais été évalué par la Commission de la Transparence ;
- PROGIRON, solution injectable avec 25 mg de progestérone en sous-cutané ou intramusculaire. Ce médicament n'a jamais été évalué par la Commission de la Transparence.

Le besoin médical pour la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) est actuellement couvert par les différentes spécialités à base de progestérone ayant l'AMM (UTROGESTAN, ESTIMA, CRINONE, PROGIRON).

⁷ NICE. Fertility problems: assessment and treatment (CG156). NICE Clinical Guidelines. Février 2013. [Internet] Consulté le 08/12/2020 : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549>

⁸ Van der Linden M, Buckingham K et al. Luteal phase support for assisted re-production cycles. Cochrane Database Syst Rev 2011 ; 10.

⁹ Van der Linden M, Buckingham K et al. Luteal phase support for assisted re-production cycles. Cochrane Gynaecology and Fertility. Human Reproduction update 2012 ; 18:473.

¹⁰ Tolga B, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. Obstet Gynecol Clin North Am. 2015; 42:135-51.

¹¹ ESHRE. OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. October 2019.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'AMELGEN (progestérone) sont les thérapeutiques utilisées dans la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
UTROGESTAN (progestérone) capsule molle vaginale <i>Besins International</i>	Oui	Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV)	11/05/2016 (RI)	Important	-	Oui
			16/02/2000 (Inscription)	Important	-	
ESTIMA (progestérone) capsule molle vaginale <i>Effik</i>	Oui	Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV)	27/01/2010 (RI)	Important	-	Oui
			31/05/2006 (Inscription)	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu.	

CPT : classe pharmaco-thérapeutique ; RI : renouvellement d'inscription.

Plusieurs génériques d'UTROGESTAN et ESTIMA, à base de progestérone, sont également disponibles : PROGESTAN, PROGESTERONE BIOGARAN, PROGESTERONE SANDOZ, PROGESTERONE MYLAN.

Les spécialités CRINONE (gel vaginal de progestérone, 80 mg/g) et PROGIRON (solution injectable avec 25 mg de progestérone en sous-cutané ou intramusculaire) disposent d'une AMM dans la même situation clinique que AMELGEN (ovule de 400 mg de progestérone) mais n'ont pas été évalués par la Commission de la Transparence à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par les laboratoires GENEVRIER (pour PROGIRON) et Merck Santé (pour CRINONE). Ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée ».

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'AMELGEN sont les médicaments cités dans le tableau et leurs génériques ainsi que les spécialités CRINONE et PROGIRON (mais non évalués par la CT).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité AMELGEN ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Non, Les produits en support de la phase lutéale ne sont pas remboursés dans ces pays. Aucune demande de remboursement ne sera réalisée.	
Belgique		
Espagne	Oui	AMM
Italie	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de AMELGEN (ovule de 400 mg de progestérone) repose sur une étude clinique de phase III (ACT-CYC-300-2013-01) de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupe parallèle, comparative versus CRINONE dont l'objectif principal était d'évaluer le taux de grossesse clinique après 38 jours de soutien de la phase lutéale. Cette étude a été réalisée chez 769 patientes bénéficiant d'une assistante médicale à la procréation. Cette étude a fait l'objet d'une publication¹².

A noter que dans l'étude, la progestérone étudiée porte le nom de marque CYCLOGEST, correspondant en France à la spécialité AMELGEN.

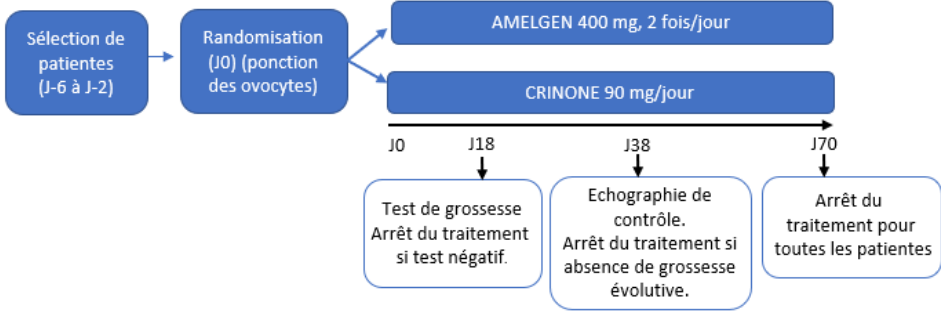
07.1 Efficacité

7.1.1 Etude de phase III, de non-infériorité versus CRINONE

Référence	Etude ACT-CYC-300-2013-01 EudraCT 2013-001105-81
Clinicaltrials.gov	NA
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de CYCLOGEST (progestérone) en termes de taux de grossesse après 38 jours de supplémentation de la phase lutéale par rapport à CRINONE (progestérone).
Type de l'étude	Étude de phase III de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupe parallèles versus CRINONE. L'étude était stratifiée en fonction du site et de l'âge des patients (≤ 35 ans et > 35 ans).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus – dernière visite du dernier patient) : 09/10/2013- 08/08/2014.

¹² Saunders H, Khan C et al. Efficacy, safety and tolerability of progesterone vaginal pessaries versus progesterone vaginal gel for luteal phase support after in vitro fertilisation: a randomised controlled trial. Hum Reprod. 2020 ; 35:355-63.

	<p>Date du rapport d'analyse : 10/12/2014</p> <p>Etude conduite dans 17 centres dans 5 pays Européens (pas de centre en France)</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Femmes bénéficiant d'un transfert d'embryon frais au cours d'une fécondation in vitro (FIV) avec ou sans micro-injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) ; - Âgées de 18 et 40 ans à l'inclusion ; - Indice de masse corporelle (IMC) compris entre 18 et 30 kg/m² ; - Infertilité due à l'un des facteurs suivants : facteur tubaire, endométriose légère (stade 1 à 2 selon l'<i>American Society for Reproductive Médecine</i>, ASRM), facteur masculin, infertilité inexplicée, dysfonctionnement ovulatoire ovarien ; - Présence d'au moins un ovaire et cavité utérine sans anomalies significatives ; - Premier, deuxième ou troisième cycle de la même série d'un programme de procréation médicale assistée (AMP) ; - ≥ 4 ovocytes récupérés dans le cycle de la technique d'AMP ; - Niveau sérique de FSH ≤ 12 UI / L (du jour 1 au jour 5 du cycle menstruel) dans n'importe quel cycle menstruel dans l'année précédant la randomisation ; - Procédure d'AMP selon : <ul style="list-style-type: none"> o désensibilisation hypophysaire avec un agoniste de la GnRH ou un antagoniste de la GnRH ; o stimulation par FSH et / ou par gonadotrophine ménopausique humaine (<i>human Menopausal Gonadotropin</i>, hMG) avec dose totale initiale allant de 100 UI à 300 UI par jour, et une dose totale maximale de 450 UI par jour ; o déclenchement de l'ovulation par injection de hCG avec une dose de 5 000 ou 10 000 UI, quand au moins 3 follicules de diamètre ≥ 17 mm sont observés pendant l'échographie transvaginale (TVUS) o prélèvement des ovocytes prévu 35 à 37 heures après déclenchement de l'ovulation par hCG o transfert des embryons frais prévu le jour 2 ou 3 après prélèvement des ovocytes (1 à 3 embryons selon le nombre de cycles précédents avec embryons frais et l'âge de la femme conformément à la pratique clinique du site et aux législations)
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse ; - Plus de deux cycles d'AMP complets sans succès précédemment ; - Bénéficiaire d'un don d'ovocytes ; - Toute contre-indication à être enceinte et / ou à mener la grossesse à terme ; - Présence de toutes conditions médicales pour lesquelles l'utilisation de la progestérone est contre-indiquée (par exemple, porphyrie, etc.) ; - Ménopause; - Anomalies vaginales (y compris pertes anormales non traitables) ; - Antécédent de néoplasie gynécologique (sein, utérus, ovaire, col de l'utérus, vagin) ; - Présence d'endométriose cliniquement significative (endométriome ovarien ≥ 1cm) ; - Fibromes utérins susceptibles d'affecter les procédures de l'étude (évalué par échographie ou hystérocopie / hystérosalpingographie) ; - Troubles de la coagulation sanguine; - Épilepsie, migraine avec symptômes neurologiques, troubles cardiaques ou dysfonctionnement rénal, cholélithiase ; - Antécédent ou dépression en cours cliniquement significative ; - Présence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère (SHOS) selon Golan (Grade IV, V ou VI) - Utilisation actuelle ou dans les 2 mois précédant l'inclusion, des médicaments suivants : phénytoïne, phénobarbital, phénylbutazone, barbituriques, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate, rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz, nelfinavir, ritonavir, griséofulvine, kétoconazole

<p>Schéma de l'étude</p>	
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patientes ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe CYCLOGEST (= AMELGEN) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 400 mg de progestérone en ovule, administré 2 fois par jour par voie vaginale à partir du jour de prélèvement des ovocytes et jusqu'au 70^{ème} jour de grossesse, si confirmée. <p><u>Groupe CRINONE :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 90 mg de progestérone, gel vaginal à 8 % à appliquer une fois par jour, tous les jours, à partir du jour de prélèvement des ovocytes et jusqu'au 70^{ème} jour de grossesse, si confirmée. <p><u>Traitements concomitants :</u> Aucun médicament administré par voie vaginale autre que les traitements à l'étude ne pouvaient être administrés. Les traitements suivants conduisaient à une exclusion de l'étude : phénytoïne, phénobarbital, phénylbutazone, barbituriques, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate, rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz, nelfinavir, ritonavir, griséofulvine, kétoconazole.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Taux de grossesse clinique évaluée par l'investigateur sur la base de l'observation d'une activité cardiaque fœtale lors d'une échographie transvaginale après 38 jours de soutien de la phase lutéale. L'analyse était effectuée à la fois dans la population ITT et PP.</p>
<p>Critères de jugement secondaires, exploratoires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - taux de grossesse clinique atteint après 70 jours (10 semaines) de soutien de la phase lutéale, évalué par l'investigateur et défini par l'observation de mouvement cardiaque fœtale lors d'une échographie transvaginale ; - taux d'implantation clinique par nombre d'embryons transférés après 38 jours et 70 jours de soutien de la phase lutéale, évalué par l'investigateur et défini par l'observation de mouvement cardiaque fœtale lors d'une échographie transvaginale divisé par le nombre d'embryons transférés et multiplié par 100 ; - le taux de grossesse évalué par test biochimique aux 18^{ème} et 38^{ème} jours après le prélèvement des ovocytes, évalué par l'investigateur et défini par le taux plasmatique de β-hCG \geq 25 UI /L ; - la commodité du traitement évalué par la patiente à l'aide du questionnaire FertiMed¹³, spécifiquement développé pour évaluer les médicaments hormonaux utilisés dans la fertilité; - les saignements et les pertes vaginales évalués par la patiente¹⁴

¹³ Le questionnaire FertiMed est composé 4 parties :

- La partie I collecte les caractéristiques démographiques et médicales ;
- Les parties II et III comportent chacune 34 items organisés en 10 dimensions (vie privée, vie professionnelle, bien-être, partenaire, indépendance, effets indésirables, facilité de préparation, confort/commodité, éducation thérapeutique requise, observance au traitement) ;
- La partie IV évalue la satisfaction de la patiente vis-à-vis de son traitement sur une échelle de 10 points et permet d'indiquer si elle le conseillerait à ses amies ou sa famille, et si elle le préférerait à un traitement précédemment utilisé dans la même indication.

¹⁴ Saignements et pertes vaginales définis par trois options afin d'évaluer les saignements ("aucune perte de sang", "taches, protection sanitaire non nécessaire", "perte de sang, protection sanitaire nécessaire") et les pertes vaginales ("moins que la normale ou pas de pertes vaginales", "pertes vaginales normales", "augmentation des pertes vaginales") relevées dans un journal tenu par la patiente ;

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Sur la base des données de la littérature¹⁵, il est attendu un taux de grossesse de 30 % chez les patientes recevant de la progestérone. La limite de non-infériorité a été établie à - 9 % basée sur la littérature^{16,17,18,19} pour des taux de grossesses compris entre 20 et 45 %, et des limites de non-infériorité compris entre 7 et 12 %. Pour assurer une puissance de 90 % et un risque alpha unilatéral de 2,5 %, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 688. Afin de tenir compte d'environ 10 % d'arrêt d'étude, ce nombre a été évalué à 766.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u> La différence de taux de grossesse entre les 2 groupes a été évaluée à l'aide de la méthode de Wald avec un intervalle de confiance unilatéral à 97,5 %. Si la limite inférieure de cet intervalle de confiance était supérieure à - 9 %, la non-infériorité de CYCLOGEST par rapport à CRINONE pouvait être conclue. D'après le protocole, les résultats de l'analyse devaient être significatif à la fois dans la population ITT et PP. Une régression logistique a été mise en place pour étudier sept variables :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pays ; - Groupes d'âge (≤ 35 ans ; > 35 ans) ; - Nombre d'embryons transférés (1 ; 2 ; 3) ; - IMC (kg / m²) (<20 ; 20 à <25 ; 25 à 30) ; - Stade embryonnaire (clivage) (2-4 cellules ; ≥ 5 cellules) ; - Type de procédure de fécondation (FIV avec ou sans ICSI) ; - Présence de saignements jusqu'au jour 18, 38 et 70 (Oui ; Non). <p>Pour interpréter les résultats de ces analyses avec la régression logistique, la limite de non-infériorité de - 9 % pour les différences absolues a été adaptée, avec une limite de non-infériorité pour le taux de grossesse CYCLOGEST par rapport au taux de grossesse CRINONE de 0,7.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires</u></p> <p>Pour le taux de grossesse évaluée par test biochimique aux jours 18 et 38 et le taux de grossesse clinique au jour 70 l'analyse est également réalisée avec la méthode de Wald et les analyses dans les 7 sous-groupe étaient également prévues.</p> <p>Pour le taux d'implantation clinique, les estimations d'équations généralisées (GEE) étaient utilisées en prenant le succès de l'implantation par embryon comme variable dépendante, le traitement en tant que variable indépendante et le patient en tant que strate sur laquelle des mesures répétées ont été obtenues. En considérant une distribution de liaison binomiale, une matrice de corrélation non structurée était utilisée.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population de tolérance : ensemble des patientes qui ont été exposées aux médicaments de l'étude. - Population FAS : ensemble des patientes ayant reçu au moins une dose de médicament de l'étude par voie vaginale et ayant reçu un transfert d'embryon avec évaluation des mouvements cardiaques du fœtus au jour 38 (sauf si un test de grossesse était négatif au jour 18, si une fausse couche est survenue avant le jour 18 ou si le résultat du test de grossesse évaluée par test biochimique du jour 18 est disponible).

¹⁵ Bergh C, Lindenberg S et al. A prospective randomized multicentre study comparing vaginal progesterone gel and vaginal micronized progesterone tablets for luteal support after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 2012;27:3467-73.

¹⁶ Groenewoud ER, Macklon NS, Cohlen BJ. Cryo-thawed embryo transfer: natural versus artificial cycle. A non-inferiority trial. (ANTARCTICA trial). BMC Womens Health. 2012; 12:27.

¹⁷ Devroey P, Boostanfar R et al. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. Hum Reprod 2009 ; 24:3063-72.

¹⁸ Pharmaceuticals Ferring. MEGASET Study demonstrated effectiveness and tolerability of MENOPUR® after ICSI in GnRH antagonist cycles. 2011. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00884221

¹⁹ Heijnen EM, Eijkemans MJ al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2007; 369:743-9.

- Population Per Protocol (PP) : ensemble des patientes de la population FAS qui n'ont pas eu de déviations majeures au protocole.

Résultats :

Effectifs

Au total, 769 patientes ont été randomisées dans l'étude :

- 385 patientes dans le groupe CYCLOGEST (= AMELGEN, ovule de progestérone),
- 384 patientes dans le groupe CRINONE (gel vaginal de progestérone), dont 1 patiente qui n'a pas reçu son traitement.

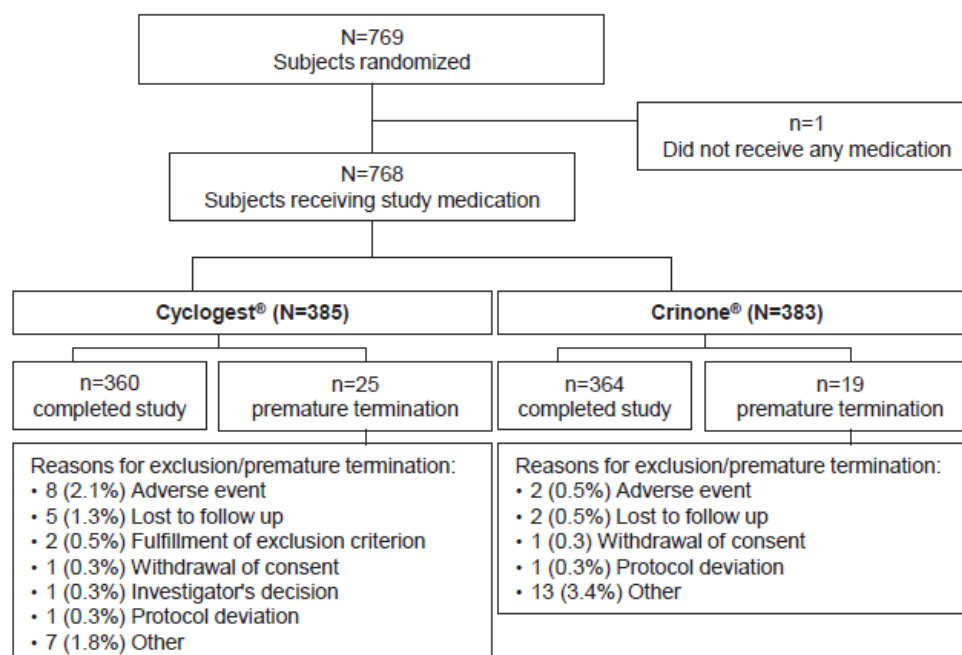
La disposition des patients dans les différentes populations d'analyse de l'étude est présentée dans le Tableau 1.

Parmi les déviations majeures au protocole rapportées chez 24 patientes (12 dans chaque groupe) il a été retrouvé notamment : une mauvaise observance au traitement, en dehors des limites fixées par le schéma thérapeutique (n = 7 dans le groupe AMELGEN (progestérone) ; n= 6 dans le groupe CRINONE (progestérone)) ; un traitement concomitant à la progestérone (n = 3 dans le groupe AMELGEN (progestérone) ; n= 4 dans le groupe CRINONE (progestérone)), une première évaluation de la grossesse avant les 17-19^{ème} jours post-prélèvement des ovocytes (n = 2 dans le groupe AMELGEN (progestérone) ; n= 2 dans le groupe CRINONE (progestérone)).

Tableau 1 : Nombre de patientes dans les différentes populations d'analyse de l'étude de non-infériorité

	Groupe AMELGEN (progestérone) N= 385	Groupe CRINONE (progestérone) N = 384	TOTAL N = 769
Population de tolérance	385	383	768
Population FAS	369	368	737
Population PP	357	356	713

Figure 1 : Disposition des patients randomisés dans l'étude de non-infériorité



Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans la population de tolérance, les patientes étaient âgées en moyenne de 33,0 ans ± 4,05.

La plupart des fécondations (79,4 % des patientes) étaient réalisées avec ICSI (micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes) et à un stade de clivage embryonnaire de plus de 5 cellules (63,4 % des patientes).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude de non-infériorité

	Groupe AMELGEN (progestérone) (N = 385)	Groupe CRINONE (progestérone) (N = 383)	Total (N = 768)
Age, ans			
Moyenne (écart-type)	32,8 (4,14)	33,2 (3,95)	33,0 (4,05)
Médiane	33,0	33,0	33,0
Type de fécondation			
ICSI, n (%)	305 (79,2)	305 (79,6)	610 (79,4)
Pas d'ICSI, n (%)	66 (17,1)	64 (16,7)	130 (16,9)
Données manquantes, n (%)	14 (3,6)	14 (3,7)	28 (3,6)
Stade de clivage embryonnaire			
2-4 cellules, n (%)	126 (32,7)	127 (33,2)	253 (32,9)
≥ 5 cellules, n (%)	245 (63,6)	242 (63,2)	487 (63,4)
Données manquantes, n (%)	14 (3,6)	14 (3,7)	28 (3,6)
Nombre d'embryon(s) transféré(s)			
0, n (%)	14 (3,6)	14 (3,7)	28 (3,6)
1, n (%)	112 (29,1)	111 (29,0)	223 (29,0)
2, n (%)	200 (51,9)	195 (50,9)	395 (51,4)
3, n (%)	59 (15,3)	63 (16,4)	122 (15,9)

► Critère de jugement principal ; taux de grossesse clinique à 38 jours évalué par l'investigateur dans la population FAS et PP

Le taux de grossesse clinique était évalué par l'investigateur sur la base de l'observation d'une activité cardiaque fœtale lors d'une échographie transvaginale après 38 jours de soutien de la phase lutéale.

Population FAS :

Dans la population FAS, avec évaluation à 38 jours, un total de 2 patients du groupe CRINONE (progestérone) et 1 du groupe AMELGEN (progestérone) ont été perdus de vue. La population analysable pour le critère de jugement principal a donc été de 366 patientes dans le groupe CRINONE (progestérone) et 368 dans le groupe AMELGEN (progestérone).

Le taux de grossesse a été de 38,3 % (141/368) dans le groupe AMELGEN (progestérone) et de 39,9 % (146/366) dans le groupe CRINONE (progestérone), avec une non-infériorité démontrée étant donné une différence de -1,6 % avec une valeur basse de l'IC 97,5 % = - 8,6 %.

Population PP :

Dans la population PP, le taux de grossesse a été de 38,1 % (136/357) dans le groupe AMELGEN (progestérone) et de 40,4 % (144/356) dans le groupe CRINONE (progestérone), avec une non-infériorité non démontrée étant donné une différence de -2,4 % avec une valeur basse de l'IC 97,5 % = - 9,5 %, inférieure au seuil de non-infériorité de - 9 % défini dans le protocole.

Compte tenu des résultats divergents de ces 2 analyses, conformément au protocole de l'étude, la non-infériorité d'AMELGEN (progestérone) versus CRINONE (progestérone) n'a pas été démontrée.

Ajustement avec un modèle de régression logistique en fonction des sous-groupes :

Comme prévu au protocole, les taux de grossesse clinique ont été ajustées selon un modèle de régression logistique en fonction de 7 variables pré-définies. D'après le protocole, pour considérer la non-infériorité, l'IC 95 % du taux relatif devait être supérieur à 0,7.

Dans la population FAS, le taux ajusté de grossesse a été de 32,9 % dans le groupe AMELGEN (progestérone) et de 34,3 % dans le groupe CRINONE (progestérone), avec une différence de -1,5 %, et un taux relatif de 0,957 avec une valeur basse de l'IC 95 % = 0,776.

Dans la population PP, le taux ajusté de grossesse a été de 33,4 % dans le groupe AMELGEN (progestérone) et de 35,7 % dans le groupe CRINONE (progestérone), avec une différence de -2,2 %, et un taux relatif de 0,937 avec une valeur basse de l'IC 95 % = 0,759.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, et étant donné que le critère de jugement principal n'a pas été atteint, les résultats sur ces critères sont uniquement exploratoires et sont présentés uniquement à titre informatif.

Le taux de grossesse clinique à 70 jours était :

- dans la population FAS de 34,5 % pour AMELGEN (progestérone) et de 37,6 % pour CRINONE (progestérone).
- dans la population PP de 34,9 % pour AMELGEN (progestérone) et de 38,3 % pour CRINONE (progestérone).

Le taux d'implantation clinique par nombre d'embryons transférés était dans la population FAS:

- après 38 jours de soutien de la phase lutéale de 24,6 % pour AMELGEN (progestérone) et de 26,5 % pour CRINONE (progestérone).
- après 70 jours de soutien de la phase lutéale de 22,5 % pour AMELGEN (progestérone) et de 24,5 % pour CRINONE (progestérone).

Le taux de grossesse évalué par test biochimique au 18^{ème} jour après le prélèvement des ovocytes était :

- dans la population FAS, de 46,3 % pour AMELGEN (progestérone) et de 47,6 % pour CRINONE (progestérone).
- dans la population PP, de 46,2 % pour AMELGEN (progestérone) et de 47,5 % pour CRINONE (progestérone).

Le taux de grossesse évalué par test biochimique au 38^{ème} jour après le prélèvement des ovocytes était :

- dans la population FAS, de 40,8 % pour AMELGEN (progestérone) et de 42,9 % pour CRINONE (progestérone).
- dans la population PP, de 40,6 % pour AMELGEN (progestérone) et de 43,5 % pour CRINONE (progestérone).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patientes a été analysée dans l'étude de phase III dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire Fertimed¹³ complété par le patient. La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en ouvert. De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude clinique

La population de tolérance était de 768 patientes.

Au total, des événements indésirables ont été rapportés chez 43,6 % des patientes (168/385) dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 44,6 % (171/383) des patientes du groupe CRINONE (progestérone).

Le nombre de patientes ayant arrêté le traitement suite à des événements indésirables a été de 19 (4,9 %) dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 12 (3,1 %) dans le groupe CRINONE (progestérone).

Les classes de système d'organes (SOC) parmi lesquelles des événements indésirables ont été les plus fréquemment rapportés ont été :

- les « affections gastro-intestinales » (23,9 % dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 23,5 % dans le groupe CRINONE (progestérone)) avec notamment :
 - o distension abdominale (10,1% dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 10,4% dans le groupe CRINONE (progestérone)) ;
 - o douleurs abdominales (8,6% dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 9,7% dans le groupe CRINONE (progestérone)) ;
 - o constipation (5,5% dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 5,7% dans le groupe CRINONE (progestérone)) ;
 - o nausées (3,6%, dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 5,5% dans le groupe CRINONE (progestérone)).
- les « affections des organes de reproduction et du sein » (22,6 % dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 24,5 % dans le groupe CRINONE (progestérone)) avec notamment :
 - o la gêne mammaire (7,5% dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 7,3% dans le groupe CRINONE (progestérone)) ;
 - o sensibilité des seins (5,7% dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 6,0% dans le groupe CRINONE (progestérone)) ;
 - o hémorragie vaginale (4,2% dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 3,1% dans le groupe CRINONE (progestérone)).
- les « affections du système nerveux » (16,6 % dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 13,3 % dans le groupe CRINONE) avec notamment :
 - o somnolence (11,7% dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 7,0% dans le groupe CRINONE (progestérone)) ;
 - o céphalées (6,0% dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 6,3% dans le groupe CRINONE (progestérone)) ;
 - o vertiges (3,6% dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 2,9% dans le groupe CRINONE (progestérone)).

Des événements indésirables graves, non considérés comme liés au traitement d'après l'investigateur, ont été rapportés chez :

- 6 patientes (1,6 %) du groupe AMELGEN (progestérone). Ces événements indésirables ont été : Des grossesses extra-utérines (n=3), néphrite (n =1), un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (n=1) et une hémorragie post-opératoire après le prélèvement des ovocytes (n=1).

- 13 patientes (3,4 %) du groupe CRINONE (progestérone). Ces événements indésirables ont été : des syndromes d'hyperstimulation ovarienne (n = 6), des grossesses ectopiques (n =2), une triple grossesse (n =1), une trisomie 18 (syndrome d'Edwards) diagnostiquée chez un fœtus (n=1), une hyponatrémie d'intensité légère (n=1), une torsion annexielle sévère des ovaires (n =1), une élimination du kyste de Bartholin et une thrombose veineuse profonde (n =1).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'AMELGEN (progestérone) (version du 6 juillet 2016) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants potentiels	- Malformations congénitales
Informations manquantes	- Effets à long terme sur les enfants exposés in utero

7.3.3 Données issues du RCP

D'après le RCP en rubrique 4.8, les effets indésirables survenus chez les patientes ayant bénéficié d'une supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'AMP sont présentés dans le tableau suivant :

CLASSE DE SYSTEMES D'ORGANES	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Néoplasie rectale
Affections psychiatriques		Changements d'humeur
Affections du système nerveux	Somnolence	Céphalées, vertiges, dysgueusie
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Hémorragie
Affections gastro-intestinales	Distension abdominale, douleurs abdominales, constipation	Diarrhée, vomissements, flatulences, dilatation gastrique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions d'hypersensibilité (par exemple, éruption, prurit), sueurs nocturnes
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires		Pollakiurie, incontinence
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs mammaires	Hémorragie vaginale, douleurs pelviennes, métrorragies, hypertrophie ovarienne, prurit vulvo-vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Sensation de froid, sensation de changement de température corporelle, prurit au site d'application, gêne
Investigations		Prise de poids

Comme avec d'autres préparations vaginales, une certaine fuite de la base de l'ovule peut se produire.

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de AMELGEN (ovule de 400 mg de progestérone) repose sur une étude clinique de phase III (ACT-CYC-300-2013-01), de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparatif versus CRINONE (gel vaginal de progestérone, 80 mg/g). Son objectif principal était d'évaluer le taux de grossesse clinique après 38 jours de soutien de la phase lutéale chez des patientes bénéficiant d'une assistante médicale à la procréation.

AMELGEN est un ovule de 400 mg de progestérone tandis que CRINONE est un gel vaginal de progestérone de 80 mg/g.

► Efficacité

D'après le protocole de l'étude, pour que la non-infériorité soit démontrée sur le critère de jugement principal, les résultats devaient être significatifs dans la population FAS et dans la population PP. Dans la population PP, le taux de grossesse a été de 38,1 % (136/357) dans le groupe AMELGEN (progestérone) et de 40,4 % (144/356) dans le groupe CRINONE (progestérone), sans démonstration de la non-infériorité étant donné une différence de - 2,4 % avec une valeur basse de l'IC 97,5 % = - 9,5 %, inférieure au seuil de non-infériorité de - 9 % défini dans le protocole.

Dans la population FAS (ou ITT modifiée), la non-infériorité d'AMELGEN versus CRINONE a été démontrée avec une différence statistiquement significative de -1,6 % et une valeur basse de l'IC 97,5 % = - 8,6 %. Le taux de grossesse était de 38,3 % (141/368) dans le groupe AMELGEN et de 39,9 % (146/366) dans le groupe CRINONE.

Malgré des résultats conclusifs de l'analyse en ITT modifiée, la non-infériorité d'AMELGEN versus CRINONE n'a pas été démontrée, considérant les résultats non conclusifs dans la population per protocole.

La qualité de vie des patientes a été analysée dans cette étude de phase III, en ouvert, dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire Fertimed complété par le patient. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

► Tolérance

Au total, dans l'étude clinique de phase III, des événements indésirables ont été rapportés chez 43,6 % des patientes (168/385) dans le groupe AMELGEN (progestérone) et 44,6 % (171/383) des patientes du groupe CRINONE.

Le nombre de patientes ayant arrêté le traitement suite à des événements indésirables a été de 19 (4,9 %) dans le groupe AMELGEN et 12 (3,1 %) dans le groupe CRINONE. Avec du plus fréquent au moins fréquent : des distensions et douleurs abdominales, somnolence, gêne et sensibilité mammaire, céphalées, constipation, nausées, hémorragie vaginale et vertiges.

Des événements indésirables graves, non considéré comme lié au traitement d'après l'investigateur, ont été rapportés chez 6 patientes (1,6 %) du groupe AMELGEN et 13 patientes (3,4 %) du groupe CRINONE.

► Discussion

Cette spécialité est évaluée dans un contexte de besoin médical couvert par les autres spécialités à base de progestérone (cf. rubrique 05 sur les comparateurs)

Les résultats montrent que la non-infériorité par rapport à la spécialité en gel vaginal (CRINONE, progestérone) n'a pas été démontrée.

Il est à noter que celle-ci a néanmoins été acceptée par l'EMA considérant une possible erreur d'hypothèse dans le choix de la borne de non-infériorité, sur documentation bibliographique a posteriori du laboratoire.

De plus, la spécialité CRINONE, gel vaginal, utilisée comme comparateur dans l'étude, n'a jamais été évaluée par la Commission de la Transparence.

Concernant la tolérance, il n'a pas été mis en évidence de signaux particuliers par rapport aux autres spécialités à base de progestérone disponibles.

Compte tenu de l'absence de démonstration d'une non-infériorité d'AMELGEN (progestérone) par rapport à CRINONE (progestérone), il n'est pas attendu d'impact d'AMELGEN sur la morbidité ou la qualité de vie.

En conséquence, AMELGEN (progestérone) n'apporte pas de réponse au besoin médical déjà couvert.

07.5 Programme d'études

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'assistance médicale à la procréation (AMP) est indiquée lorsqu'un couple est confronté à une infertilité qui a été médicalement constatée, ou pour éviter la transmission d'une maladie grave à l'enfant ou à l'un des membres du couple^{3,4}.

En particulier, la supplémentation en phase lutéale, est nécessaire lors de la réalisation d'une fécondation in vitro (FIV).

Pour la supplémentation de la phase lutéale, les recommandations de 2013 du NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) considèrent l'utilisation de la progestérone en 1^{ère} intention, avant d'envisager les autres alternatives (tels que la gonadotrophine chorionique humaine, hCG) qui augmentent la probabilité de syndrome d'hyperstimulation ovarienne⁷. Par ailleurs, l'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) dans ses recommandations de 2019, considère la progestérone comme seul traitement recommandé pour le soutien de la phase lutéale post-FIV¹¹.

A ce jour, plusieurs spécialités de progestérone ont l'AMM en France dans la supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV) :

- UTROGESTAN et ESTIMA capsules molles vaginales de progestérone ainsi que leurs génériques ;
- CRINONE, gel vaginal de progestérone, 80 mg/g ;
- PROGIRON, solution injectable avec 25 mg de progestérone en sous-cutané ou intramusculaire.

Place d'AMELGEN (progestérone) dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu de l'absence de démonstration de la non-infériorité d'AMELGEN (ovule de 400 mg de progestérone) versus CRINONE (gel vaginal de progestérone, 80 mg/g), et malgré l'intérêt que pourrait avoir cette spécialité au regard de son schéma thérapeutique, AMELGEN (progestérone) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'infertilité altère profondément la qualité de vie des couples.
- ▮ La spécialité AMELGEN (ovule de 400 mg de progestérone) est un médicament à visée préventive de l'infertilité.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant étant donné l'absence de démonstration de la non-infériorité d'AMELGEN (ovule de 400 mg de progestérone) par rapport à CRINONE (gel vaginal de progestérone, 80 mg/g).
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques avec les autres spécialités à base de progestérone (Cf rubrique 05).
- ▮ AMELGEN (progestérone) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'importance pour un couple d'avoir une possibilité d'AMP en cas d'infertilité. En 2012 en France, environ 15 % des couples en âge de procréer ont consulté pour une infertilité, mais tous n'ont pas eu recours à l'AMP pour concevoir²⁰.
 - du besoin médical couvert par les spécialités à base de progestérone,
 - mais de l'absence de réponse au besoin identifié (non-infériorité versus CRINONE (progestérone) non démontrée) et sans impact favorable démontré sur la morbidité ou sur l'organisation des soins,
- AMELGEN (ovule de 400 mg de progestérone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AMELGEN (progestérone) est insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable 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 et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

Sans objet.

²⁰ Agence de la Biomédecine. Assistance médicale à la procréation. [Internet] consulté le 08/12/2020 <https://www.procreation-medicale.fr>

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 27 avril 2020 Date d'examen : 6 janvier 2021 Date d'adoption : 20 janvier 2021 Date d'audition du laboratoire: 10 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	AMELGEN 400 mg, ovule film(s) thermosoudé(s) PVC polyéthylène de 12 ovules (CIP : 34009 301 568 8 9) film(s) thermosoudé(s) PVC polyéthylène de 15 ovules (CIP : 34009 301 568 9 6) film(s) thermosoudé(s) PVC polyéthylène de 30 ovules (CIP : 34009 301 569 0 2) film(s) thermosoudé(s) PVC polyéthylène de 45 ovules (CIP : 34009 302 023 1 9)
Demandeur	GEDEON RICHTER
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 13 août 2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	G03DA04

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire