

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Avis

### 2 décembre 2015

#### MENOTROPHINE LG 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 étui (CIP : 34009 300 210 8 8)

B/5 étuis (CIP : 34009 300 210 9 5)

B/10 étuis (CIP : 34009 300 211 0 1)

#### MENOTROPHINE LG 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 étui (CIP : 34009 300 211 1 8)

B/5 étuis (CIP : 34009 300 211 2 5)

B/10 étuis (CIP : 34009 300 211 3 2)

Laboratoire GENEVRIER

DCI	Gonadotrophine ménopausique humaine Gonadotrophine chorionique humaine
Code ATC (2013)	G03GA02 (stimulant de l'ovulation)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Induction de l'ovulation : induction de l'ovulation dans un contexte d'aménorrhée ou d'anovulation chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par citrate de clomiphène.  Hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation in vitro (FIV). »

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<b>Les données d'efficacité n'étant pas en faveur d'une supériorité cliniquement pertinente de MENOTROPHINE LG, ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à MENOPUR dans les indications de l'AMM.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	10 juillet 2015 (procédure décentralisée) ;
Conditions de prescription et de délivrance	Liste 1 Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie-obstétrique et/ou en endocrinologie et métabolisme
Classification ATC	2013 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 G03GA02 Gonadotrophine ménopausique humaine

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités pour les spécialités MENOTROPHINE LG 75 UI et MENOTROPHINE LG 150 UI.

Ces spécialités sont composées d'hormone gonadotrophine humaine post-ménopausique et d'hCG d'origine placentaire.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Induction de l'ovulation : induction de l'ovulation dans un contexte d'aménorrhée ou d'anovulation chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par citrate de clomiphène.

Hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation in vitro (FIV). »

## 04 POSOLOGIE

Le traitement par Ménotrophine LG doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de stérilité.

Il existe de grandes variations inter et intra-individuelles dans la réponse ovarienne aux gonadotrophines exogènes. De ce fait, il est impossible de définir un schéma posologique unique. La posologie doit donc être ajustée individuellement en fonction de la réponse ovarienne. Ceci nécessite la mise en œuvre d'examen échographiques et d'une surveillance des taux d'estradiol.

- Anovulation :

L'objectif du traitement par Ménotrophine LG est de développer un seul follicule de De Graaf mature, à partir duquel l'ovule sera libéré après l'administration d'hCG.

Ménotrophine LG peut être administré en injection quotidienne. Chez les patientes réglées, le traitement devra commencer au cours des 7 premiers jours du cycle menstruel.

Un traitement standard commence avec 75 à 150 UI de FSH par jour et est augmenté, si nécessaire de 37,5 UI (jusqu'à 75 UI), à 7 jours ou de préférence à 14 jours d'intervalle, afin d'obtenir une réponse adéquate, mais non excessive.

La dose quotidienne maximale de Menotrophine LG ne doit, en général, pas dépasser 225 UI. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente déterminée en mesurant la taille du follicule dominant par échographie et/ou les taux d'estrogènes.

La dose quotidienne est ensuite maintenue jusqu'à l'obtention de conditions préovulatoires. 7 à 14 jours de traitement suffisent habituellement à créer ces conditions.

L'administration de Menotrophine LG est alors interrompue et l'ovulation peut être induite par administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG).

Si le nombre de follicules répondeurs est trop élevé ou si les concentrations d'estradiol augmentent trop rapidement, plus d'un doublement par jour pendant deux ou trois jours consécutifs, la dose quotidienne devra être réduite. Etant donné que les follicules de plus de 14 mm peuvent conduire à une grossesse, la présence de multiples follicules préovulatoires de plus de 14 mm fait courir le risque de grossesses multiples. Dans ce cas, l'hCG ne sera pas administrée et la grossesse devra être évitée afin de prévenir la survenue d'une grossesse multiple. La patiente devra utiliser un moyen de contraception mécanique ou s'abstenir d'avoir des rapports sexuels jusqu'au début du cycle menstruel suivant (voir rubrique mises en garde spéciale et précautions d'emploi). Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant à une posologie inférieure à celle du cycle abandonné.

En l'absence 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 5 000 UI à 10 000 UI d'hCG, devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de Menotrophine LG. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG.

Sinon, une insémination artificielle peut être réalisée.

- Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire de développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'AMP :

La désensibilisation avec un agoniste de la Gonadotrophin-Releasing Hormone (GnRH) ou un antagoniste de l'hormone gonadotrope (antagoniste GnRH) est maintenant 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 Menotrophine LG 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 2 semaines de traitement par agoniste, 150 à 225 UI de FSH durant les 5 à 7 premiers jours. La dose sera ensuite adaptée en fonction de la réponse ovarienne.

Un autre schéma thérapeutique destiné à provoquer une superovulation comprend l'administration de 150 à 225 UI de FSH par jour, en commençant le 2<sup>ème</sup> ou le 3<sup>ème</sup> jour du cycle. Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate (déterminée par le contrôle des taux sériques d'oestrogènes 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 10<sup>ème</sup> jour de traitement (5 à 20 jours).

Lorsqu'une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 5 000 à 10 000 UI d'hCG est administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de Menotrophine LG, pour induire la maturation folliculaire finale.

La ponction folliculaire destinée à ponctionner les ovocytes est réalisée 34 à 35 heures plus tard.

#### Population pédiatrique

Le produit n'est pas destiné à une utilisation chez l'enfant.

MENOTROPHINE LG est destiné à une administration sous cutanée ou intramusculaire.

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit l'infertilité comme « une maladie du système reproducteur consistant en l'échec à obtenir une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés »<sup>1</sup>.

D'après une étude de l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France (Obseff), réalisée en 2007-2008, incluant un échantillon aléatoire transversal de 867 femmes âgées de 18 à 44 ans le taux d'infécondité involontaire après 12 mois sans contraception était de 24%. Néanmoins, après 12 mois supplémentaires ce taux peut se réduire jusqu'à 11%<sup>2</sup>.

L'anovulation est une des causes d'infertilité les plus courantes.

Le traitement de l'infertilité par anovulation, une fois le diagnostic établi, repose sur l'utilisation des inducteurs de l'ovulation, dont la gonadotrophine ménopausique humaine, avec ou sans assistance médicale à la procréation (AMP) telle que la fécondation in vitro (FIV).

---

<sup>1</sup> Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., de Mouzon, J., Ishihara, O., Mansour, R., Nygren, K., Sullivan, E. & Vanderpoel, S. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art\\_terminology2.pdf](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology2.pdf).

<sup>2</sup> Salma R., Ducot B., Keiding N., Blondel B., Bouyer J. La fertilité des couples en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2012 ; 7 : 8-9.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs pertinents de MENOTROPHINE LG sont les spécialités ayant des indications communes avec cette spécialité.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR	Prise en charge
MENOPUR (Ménotrophine urinaire) <i>Ferring SAS</i>	<p><b>Chez la femme :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement de la stérilité, dans les cas où l'anovulation est la seule cause de stérilité :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Anovulations d'origine hypothalamo-hypophysaire;</li> <li>o Dysovulation</li> </ul> </li> <li>- Induction de l'ovulation dans le cadre de la procréation médicalement assistée (FIV, GIFT.) ;</li> <li>- Stérilité par insuffisance de production de glaire.</li> </ul> <p><b>Chez l'homme :</b> En association avec l'hCG, traitement de la stérilité par déficience de la spermatogenèse, en particulier en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope.</p>	Important 16/10/2013 (RI)	Oui
GONAL-F* (Follitropine alfa recombinante) <i>Merck Serono</i>	<p><i>Chez les femmes adultes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anovulation (y compris maladie des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.</li> <li>- Stimulation de la croissance folliculaire multiple, chez les patientes 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 (TITG) et le transfert intratubaire de zygotes (TITZ).</li> <li>- 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 &lt; 1,2 UI/l.</li> </ul> <p><i>Chez les hommes adultes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GONAL-f est indiquée pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotropine humaine (hCG).</li> </ul>	Important 15/10/2014 (RI)	Oui
BEMFOLA (Follitropine alfa recombinante) <i>Majorelle</i>	Cf GONAL-F (biosimilaire)	Important 03/12/14	Oui

<p><b>PUREGON</b> (Follitropine bêta recombinante) <i>Merck Sharp &amp; Dohme</i></p>	<p><b>Chez les femmes adultes:</b> Puregon est indiqué pour le traitement de l'infertilité féminine dans les situations cliniques suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques SOPK) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène.</li> <li>- Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée [par exemple, fécondation IN vitro avec transfert d'embryon (FIVETE), transfert de gamètes dans les trompes (GIFT), injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)].</li> </ul> <p><b>Chez les hommes adultes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficience de la spermatogenèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope</li> </ul>	<p>Important 07/04/2010 (RI)</p>	<p>Oui</p>
<p><b>FOSTIMONKIT</b> (Urofollitropine urinaire) 300 UI/ml <i>Genevrier SA</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par citrate de clomifène.</li> <li>- Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples 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).</li> </ul>	<p>Important 16/10/2013 (RI)</p>	<p>Oui</p>
<p><b>ELONVA</b> (corifollitropine alfa) <i>MSD France</i></p>	<p>Elonva est indiqué dans la stimulation ovarienne contrôlée (SOC) en association avec un antagoniste de la <i>Gonadotrophin Releasing Hormone</i> (GnRH) pour induire le développement de follicules multiples chez les femmes traitées dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP).</p>	<p>Important 22/09/2010</p>	<p>Oui</p>

\*Un autre produit biosimilaire contenant de la follitropine alfa s'est vu octroyer une AMM communautaire en juillet 2013 (OVALEAP) ; celui-ci n'est pas encore commercialisé en France à la date de cet avis.

## ► Conclusion

**Les comparateurs pertinents sont les autres inducteurs de l'ovulation cités ci-dessus.**

**Il est à noter qu'ELONVA est une spécialité à action prolongée et utilisable uniquement en association avec un antagoniste de la GnRH.**

**Le comparateur le plus cliniquement pertinent est MENOPUR, seule autre spécialité à base de gonadotrophine post ménopausique humaine ayant les mêmes indications que MENOTROPHINE LG.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Demande de prise en charge en cours en Belgique, Danemark, Hongrie, Italie, Luxembourg, avec les mêmes indications que celles de l'AMM française.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé trois études cliniques :

- Deux études ont comparé MENOTROPHINE LG à MENOPUR administrés par voie sous cutanée (10EU/hMG02 et 041/HMG10),
- Une étude a comparé MENOTROPHINE LG administré par voie sous cutanée et intramusculaire. Cet essai est retenu pour information ; l'AMM de MENOTROPHINE LG permet une administration par voie sous cutanée ou intramusculaire.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude 10EU/hMG02

##### Méthode

<b>Titre de l'étude</b>	<b>Safety and efficacy study comparing a new hMG formulation (hMG-IBSA) to a reference product (MENOPUR<sup>o</sup> in patients undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilisation (IVF)</b>
<b>Type de l'étude</b>	Essai comparatif randomisé en simple aveugle (investigateur) de non infériorité versus MENOPUR
<b>Date et durée de l'étude</b>	Mars 2011 – avril 2013
<b>Objectif de l'étude</b>	Comparer l'efficacité et la tolérance de MENOTROPHINE LG et de MENOPUR administrés par voie sous cutanée dans le cadre d'une stimulation ovarienne contrôlée en vue d'une fécondation in vitro (FIV).
<b>Critères de sélection</b>	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"><li>- Femmes âgées de 18 à 39 ans</li><li>- IMC compris entre 18 et 30 kg/m<sup>2</sup></li><li>- Ayant eu moins de 3 cycles de FIV avec recueil d'ovocyte</li><li>- Taux basal de FSH &lt; 10UI/l et de E<sub>2</sub> &lt; 80 pg/ml</li><li>- Cavité utérine normale à l'échographie, hystérosalpingographie ou hystérocopie effectuée au cours des 12 mois précédents</li><li>- Désensibilisation hypophysaire réussie effectuée en protocole long avec un agoniste de la GnRH (définie par une épaisseur endométriale &lt;7 mm ou un taux sérique de E<sub>2</sub> ≤ 50 pg/ml</li></ul> Principaux critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none"><li>- Insuffisance ovarienne ou femmes répondant mal à la stimulation (nécessitant plus de 225</li><li>- Syndrome des ovaires polykystiques</li><li>- Au moins 1 ovaire inaccessible à la ponction</li><li>- 1 ou plusieurs kystes ovariens &gt;10 mm</li><li>- Hydrosalpinx non ligaturé ou réséqué</li><li>- Endométriose de stade III ou IV</li><li>- Contre-indication à la grossesse</li></ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	Six centres en France, Hongrie, Royaume Uni, Danemark, et Suisse
<b>Produits étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Le traitement par gonadotrophines était instauré après désensibilisation par agoniste de la GnRH en injections quotidiennes, en protocole long.</li><li>- La stimulation était effectuée par hMG humaine, MENOPUR ou MENOTROPHINE : 150 UI/j pour les patientes ≤ 35 ans et 225 UI/j pour les patientes &gt;35 ans pendant 5 à 7 jours. Les injections quotidiennes, dont la dose était ajustée en fonction des résultats échographiques et du taux de E<sub>2</sub> étaient poursuivies jusqu'à ce que les critères de</li></ul>

	<p>déclenchement soient atteints (au moins 2 follicules &gt;16 mm et/ou taux sérique de E2 &gt;400 pg/ml. Le traitement ne devait pas durer plus de 21 jours.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La maturation folliculaire finale était déclenchée par une injection sous cutanée de 10 000 UI d'hCG. Une réduction de la dose était autorisée en cas de risque d'hyperstimulation.</li> <li>- Les ovocytes étaient ponctionnés 34 à 36 heures après l'injection d'hCG.</li> </ul> <p>Un traitement par progestérone était administré en support de la phase lutéale selon le protocole de chaque centre pendant au moins 14 jours après le transfert d'embryon ou jusqu'aux règles.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	Nombre d'ovocytes ponctionnés
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<p>Taux d'implantations (présence d'un sac gestationnel à l'échographie) : nombre d'embryons implantés/nombre d'embryons transférés</p> <p>Taux de grossesse biochimique (test aux <math>\beta</math>-hCG positif) par cycle</p> <p>Taux de grossesses cliniques (présence d'une activité cardiaque à l'échographie) par cycle.</p> <p>Taux d'accouchement et de naissance vivante par cycle,</p> <p>Stimulation ovarienne : dose de hMG (UI) administrée et durée moyenne de traitement</p> <p>Tolérance néonatale (santé néonatale, naissance prématurée, petit poids de naissance.</p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Pour une puissance de 80%, <math>\alpha = 5\%</math>, un nombre moyen d'ovocytes ponctionnés de 10,5 sous traitement par MENOPUR, une borne de non infériorité fixée à 20% soit 2,1 et un écart type de 5,9, le nombre de sujets nécessaires était de 250 patientes (125/ groupe).</p> <p>Compte tenu des éventuelles sorties d'essai, un total de 270 patientes devait être recruté</p>
<b>Méthode de randomisation</b>	<p>Randomisation 1 ; 1</p> <p>Enveloppes scellées</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>La moyenne des moindres carrés a été utilisée pour calculer l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre groupes pour le critère de jugement principal. Si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence (MENOTROPHINE – MENOPUR) était supérieure à -2,1, MENOTROPHINE était considéré non inférieur au comparateur.</p>

## Résultats

### Répartition et caractéristiques des patientes à l'inclusion

La répartition des patientes figure dans le tableau 1 :

Tableau 1	MENOTROPHINE	MENOPUR
Patientes incluses (population ITT)**  (n)	135	135
Cycle de stimulation interrompu (n)	6*	5†
Ponction ovocytaire (n)	129‡	130§
Population per protocole (n)	126	129
Transfert d'embryon (n)	119	121
Transfert non effectué (n)	10	9¶

\*\* : seules les patientes pour lesquelles la phase de désensibilisation était un succès ont été randomisées ; \* : 3 cas de réponse ovarienne insuffisante et 3 risques d'hyperstimulation ; † : 1 déviation au protocole, 1 réponse ovarienne insuffisante, 2 risques d'hyperstimulation et 1 arrêt de traitement dans l'intérêt de la patiente ; ‡ : 3 déviations majeures=1 seul ovaire accessible à la ponction ; § : 1 déviation majeure= patiente répondant mal au traitement ; || : 7 échec de fécondation, 2 risques d'hyperstimulation, 1 embryon de mauvaise qualité ; ¶ : 4 échecs de fécondation, 2 risques d'hyperstimulation, 3 embryons de mauvaise qualité.

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion figurent dans le tableau 2 :

Tableau 2	MENOTROPHINE (n=135)	MENOPUR (n=135)
Age moyen (ans) $\pm$ écart type	33,3 $\pm$ 4,0	33 $\pm$ 4,1
IMC moyen ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) $\pm$ écart type	23,7 $\pm$ 3,1	23,5 $\pm$ 3,2
Durée de l'infertilité (mois) $\pm$ écart type	49,7 $\pm$ 32,9	45,5 $\pm$ 33,1
Grossesse antérieure induite (n, %)	14 (10,4)	10 (7,4)
Grossesse antérieure spontanée (n, %)	40 (29,6)	39 (28,9)
Tentative(s) antérieure(s) de FIV/ICSI (n, %)	23 (17,0)	29 (21,5)
Classification de l'infertilité (n, %)		
• Facteur masculin	84,4 (62,2)	83 (61,5)
• Origine tubaire	40 (29,6)	33 (24,4)
• Anovulation	7 (5,2)	7 (5,2)
• Endométriose	9 (6,7)	10 (7,4)
• Inexpliquée	16 (11,9)	23 (17)
• autre	5 (3,7)	3 (2,2)

## Critère de jugement principal : nombre d'ovocytes ponctionnés

Les résultats du critère de jugement principal figurent dans le tableau 3 :

Tableau 3	MENOTROPHINE	MENOPUR
Population per protocole	n=126	n=129
Nombre moyen d'ovocytes ponctionnés ± écart type	12,3± 6,2	10,1± 5,7
Différence moyenne [IC 95%] (limite de non infériorité : - 2,1)	2,2 [0,68 ; 3,61]	
Population ITT	n=135	n=135
Nombre moyen d'ovocytes ponctionnés ± écart type	11,6± 6,6	9,7± 5,9
Différence moyenne [IC 95%] (limite de non infériorité : - 2,1)	1,9 [0,43 ; 3,43]	

## Critères de jugement secondaires

Les résultats des critères de jugement secondaires figurent dans le tableau 4 :

Tableau 4	MENOTROPHINE	MENOPUR
Taux d'implantation /transfert ± écart type (%) - PP	29,1 ± 41	28,2 ± 36,9
Taux de grossesse biochimique/cycle % (n) - ITT	43,7 (59)	45,2 (61)
Taux de grossesse clinique/cycle % (n) - ITT	33,3 (45)*	37,1 (50)*
Taux d'accouchement, de naissance vivante/cycle % (n) - ITT	32,6 (44)	36,3 (49)
Age gestationnel moyen à l'accouchement (semaines) ± écart type	38,3 ± 2,7	38,4 ± 2,6
Naissances prématurées† - %	26,3 (15/57)	21,7 (13/60)
Poids de naissance moyen (kg) ± écart type	2,82 ± 0,72	2,88± 0,58
Dose totale moyenne de hMG (UI) ± écart type - ITT	2171,4 ± 980	2302,6 ± 906,4
Dose quotidienne moyenne de hMG (UI) ± écart type - ITT	209,5 ± 77,3	215,4 ± 69,7
Durée moyenne de la stimulation par hMG (jours) ± écart type - ITT	10,2 ± 1,3	10,6 ± 1,5

\* : il y a eu 1 avortement après la fin du 1<sup>er</sup> trimestre dans chaque groupe ; † :avant la 37<sup>ème</sup> semaine.

**Conclusion:** L'intervalle de confiance de la différence (population Per Protocole) étant en concordance avec la borne de non infériorité prédéfinie pour le critère principal de jugement, il a été conclu à la non infériorité de MENOTROPHINE LG par rapport à MENOPUR.

L'analyse sur la population en ITT a confirmé le résultat de l'analyse PP. La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence moyenne étant supérieure à 0, MENOTROPHINE a été statistiquement plus efficace que MENOPUR pour ce critère : nombre d'ovocytes ponctionnés. Il est à noter toutefois que les taux de grossesse biochimique, clinique, d'accouchement et de naissance vivante ont été similaires dans les 2 groupes.

## 8.1.2 Etude 041/HMG10

### Méthode

<b>Titre de l'étude</b>	A Prospective, randomized, investigator-blind, controlled, clinical study of phase III on the clinical efficacy and tolerability of hMG-IBSA versus MENOPUR administered subcutaneously in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation (COH) in an ART programme (IVF)
<b>Type de l'étude</b>	Essai comparatif randomisé en simple aveugle (investigateur) de non infériorité versus MENOPUR
<b>Date et durée de l'étude</b>	Mars 2006 – mai 2008
<b>Objectif de l'étude</b>	Comparer l'efficacité et la tolérance de MENOTROPHINE LG et de MENOPUR administrés par voie sous cutanée dans le cadre d'une stimulation ovarienne contrôlée en vue d'une fécondation in vitro (FIV).
<b>Critères de sélection</b>	Principaux critères d'inclusion - Femmes âgées de 18 à 36 ans - IMC compris entre 18 et 28 kg/m <sup>2</sup> - Ayant suivi moins de 3 cycles de FIV - Taux de base de FSH<10 UI/l à 1 dosage effectué pendant les 6 mois précédant l'étude - Cavité utérine normale (à l'hystérosalpingographie ou échographie ou hystérocopie). Principaux critères de non inclusion - Insuffisance ovarienne ou femmes répondant mal à la stimulation

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome des ovaires polykystiques</li> <li>- Au moins 1 ovaire inaccessible à la ponction</li> <li>- 1 ou plusieurs kystes ovariens &gt;10 mm</li> <li>- Hydrosalpinx non ligaturé ou réséqué</li> <li>- Endométriose de stade III ou IV</li> <li>- Contre-indication à la grossesse</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	L'étude a eu lieu dans 3 centres en Italie
<b>Traitements</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le traitement par gonadotrophines était instauré après désensibilisation par agoniste de la GnRH : triptoréline, 0,1 mg/j en sous cutané pendant au moins 10 jours</li> <li>- La stimulation était effectuée par hMG humaine : MENOPUR ou MENOTROPHINE, 225 UI/j pendant 4 à 5 jours. Les injections quotidiennes, dont la dose était ajustée en fonction des résultats échographiques et du taux de E<sub>2</sub> étaient poursuivies jusqu'à ce que les critères de déclenchement soient atteints.</li> <li>- La maturation folliculaire finale était déclenchée par une injection sous cutanée de 10 000 UI d'hCG.</li> <li>- Les ovocytes étaient ponctionnés 34 à 36 heures après l'injection d'hCG.</li> <li>- Un traitement de progestérone IM était administré en support de la phase lutéale : 100 mg/j pendant 3 jours puis 50 mg/jour pendant au moins 11 jours ou jusqu'aux règles.</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Nombre d'ovocytes ponctionnés 34 à 36 heures après l'administration d'hCG
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<p>Nombre moyen d'embryons transférés</p> <p>Taux d'implantations : nombre d'embryons implantés/nombre d'embryons transférés</p> <p>Taux de grossesses cliniques (présence d'une activité cardiaque à l'échographie) par cycle, par ponction, par transfert.</p> <p>Stimulation ovarienne : dose de hMG (UI) administrée et durée moyenne de traitement</p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Le nombre de sujets nécessaires calculé pour une puissance de 80% et $\alpha = 5\%$ , un rapport attendu de 1 entre les moyennes de nombre d'ovocytes ponctionnés dans les deux groupes et un écart type de 4 était de 72 patientes par groupe.
<b>Méthode de randomisation</b>	<p>Randomisation 1 ; 1</p> <p>Numéros de randomisation attribués chronologiquement à partir d'une liste ouverte.</p> <p>Code de randomisation sous forme d'enveloppes scellées individuelles remis aux investigateurs pour ouverture uniquement en cas d'urgence.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>La limite de non infériorité a été fixée à 20% du nombre moyen d'ovocytes ponctionnés dans le groupe MENOPUR.</p> <p>L'intervalle de confiance à 95% de la différence entre groupes a été calculé par analyse multivariée en utilisant l'âge des patientes, l'IMC, le diagnostic d'infertilité et le centre comme covariables.</p>
<b>Durée du suivi</b>	Les patientes ayant une grossesse clinique et qui acceptaient d'être recontactées devaient recevoir un appel téléphonique environ 15 jours après la date présumée de l'accouchement.

## Résultats

### Répartition et caractéristiques des patientes à l'inclusion

La répartition des patientes figure dans le tableau 5 :

Tableau 5	MENOTROPHINE	MENOPUR
Patientes incluses (population ITT)   (n)	78	79
Abandons de cycles (n)	6*	6†
Ponction ovocytaire (n) (population Per Protocole)	72	73
Ponction ovocytaire positive ‡	71	72
Transfert d'embryon (n)	67	72
Transfert non effectué (n)	4§ :	-

|| : seules les patientes pour lesquelles la phase de désensibilisation était un succès ont été randomisées ; \* : 1 kyste ovarien, 5 risques d'hyperstimulation ovarienne ; † : 3 cas de réponse ovarienne insuffisante, 2 risques d'hyperstimulation, 1 choix de la patiente ; ‡ : au moins 1 ovocyte recueilli ; § : absence de fécondation ;

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion figurent dans le tableau 6 :

Tableau 6	MENOTROPHINE (n=78)	MENOPUR (n=79)
Age moyen (ans) ± écart type	31,8 ± 3,7	32,6 ± 2,9
IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> ) ± écart type	23,0 ± 2,5	22,5 ± 2,2
Durée de l'infertilité (ans) ± écart type	4,7 ± 2,6	4,6 ± 3,1
Grossesse antérieure, spontanée ou induite (n, %)	18 (23,1)	13 (16,5)
Tentative de FIV antérieure (n, %)	30 (38,5)	27 (34,2)
Insémination intra-utérine antérieure (n, %)	16 (20,5)	19 (24,1)
Classification de l'infertilité (n, %)		
• Origine tubaire	4 (5,1)	4 (5,1)
• Origine tubaire + facteur masculin	25 (32,1)	21 (26,6)
• facteur masculin + autre	7 (9,0)	7 (5,2)
• facteur masculin	41 (52,6)	39 (49,4)
• Inexpliquée	1 (1,3)	5 (6,3)

Critère de jugement principal : nombre d'ovocytes ponctionnés

Les résultats du critère de jugement principal figurent dans le tableau 7 :

Tableau 7	MENOTROPHINE	MENOPUR
Population per protocole	n=72	n=73
Nombre moyen d'ovocytes ponctionnés ± écart type	8,8 ± 3,9	8,4 ± 3,8
Différence moyenne [IC 95%] (limite de non infériorité : - 1,68)*	0,4 [-0,87 ; 1,65]	
Population ITT	n=78	n=79
Nombre moyen d'ovocytes ponctionnés ± écart type	8,1 ± 4,4	7,8 ± 4,2
Différence moyenne [IC 95%] (limite de non infériorité : - 1,55)*	0,3 [-1,01 ; 1,72]	

\* :20% de la valeur du groupe de référence.

**Conclusion:** L'intervalle de confiance de la différence (population per protocole) étant en concordance avec la borne de non infériorité prédéfinie, il a été conclu à la non infériorité de MENOTROPHINE LG par rapport à MENOPUR ;

L'analyse sur la population en ITT a confirmé le résultat de l'analyse per protocole.

Critères de jugement secondaires.

Les résultats des critères de jugement secondaires figurent dans le tableau 8 :

Tableau 8	MENOTROPHINE n=78	MENOPUR n=79
Nombre moyen d'embryons/transfert ± écart type	2,5 ± 0,6	2,5 ± 0,7
Taux d'implantation /transfert - %	15,7	15,4
Taux de grossesse biochimique/cycle % (n)	32,1 (25)	34,2 (27)
Taux de grossesse clinique/cycle % (n)	25,6 (20)	25,3 (20)
Dose totale moyenne de hMG (UI) ± écart type - ITT	2555,8 ± 635,9	2968,7 ± 854,8
Dose quotidienne moyenne de hMG (UI) ± écart type - ITT	224,2 ± 37,0	238,6 ± 48,7
Durée moyenne de la stimulation par hMG (jours) ± écart type - ITT	11,3 ± 1,5	12,3 ± 2,1

\* : nombre total de sacs gestationnels/ nombre total d'embryons transférés ;

Données de suivi :

Seules 10 patientes dans le groupe MENOTROPHINE et 11 dans le groupe MENOPUR ont accepté de fournir ces informations.

Il y a eu parmi celles-ci 9 accouchements dans le groupe MENOTROPHINE et 10 dans le groupe MENOPUR, 1 avortement dans le groupe MENOTROPHINE et 2 dans le groupe MENOPUR (dont 1 fœtus d'une grossesse gémellaire).

### 8.1.3 MENOTROPHINE LG administré par voie sous cutanée versus intramusculaire

#### Méthode

<b>Titre de l'étude</b>	<b>A Prospective, randomized, controlled, clinical study of tolerability and of clinical efficacy of MERIONAL (hMG-IBSA) administered subcutaneously versus MERIONAL administered intramuscularly in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation (COH) in an ART programme (IVF)</b>
<b>Type de l'étude</b>	Essai comparatif randomisé, ouvert, d'équivalence, voie sous cutanée. versus intramusculaire.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Décembre 2001 – avril 2005
<b>Objectif de l'étude</b>	Comparer l'efficacité de MENOTROPHINE LG administré par voie intramusculaire (traitement de référence) et par voie sous cutanée pour le nombre d'ovocytes ponctionnés. Comparer la tolérance locale et systémique des deux voies d'administration
<b>Critères de sélection</b>	<p>Principaux critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes infertiles ayant des cycles ovulatoires normaux et une cause d'infertilité relevant de la FIV (ovaires polykystiques, stérilité tubaire, endométriose, infertilité inexpliquée).</li> <li>- Femmes âgées de 20 à 40 ans</li> <li>- IMC compris entre 20 et 28 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- Taux de FSH en début de phase folliculaire &lt; 9 UI/l</li> </ul> <p>Principaux critères de non inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance ovarienne</li> <li>- kystes ovariens ou augmentation de volume non due à un syndrome des ovaires polykystiques</li> <li>- patientes répondant mal à la stimulation</li> <li>- Contre-indication à la grossesse</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	L'étude a eu lieu dans 4 centres en Italie
<b>Traitements</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le traitement par gonadotrophines était instauré après désensibilisation par agoniste de la GnRH : 0,1 mg/j en sous cutané pendant au moins 10 jours</li> <li>- La stimulation était effectuée par MENOPUR S.C. ou I.M. à dose quotidiennes initiales variables en fonction de l'âge, du taux basal de FSH et de la réponse au cours d'éventuels cycles stimulés antérieurs : 150 UI ou 225 à 300 UI. Les injections quotidiennes, dont la dose était ajustée en fonction des résultats échographiques et du taux de E<sub>2</sub> étaient poursuivies jusqu'à ce que les critères de déclenchement soient atteints. La durée du traitement ne devait pas dépasser 18 jours</li> <li>- La maturation folliculaire finale était déclenchée par une injection intramusculaire de 5 000 ou 10 000 UI d'hCG.</li> <li>- Les ovocytes étaient ponctionnés 35 à 36 heures après l'injection d'hCG.</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Nombre d'ovocytes ponctionnés
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	Nombre de fertilisations. Taux de grossesse clinique (présence d'une activité cardiaque foetale à l'échographie). Dose totale de hMG (UI) administrée.
<b>Taille de l'échantillon</b>	Le nombre de sujets nécessaires, calculé pour une puissance de 80%, $\alpha = 5\%$ , un coefficient de variation du nombre d'ovocytes ponctionnés de 45 à 50%, un intervalle de confiance à 90% de la différence du nombre d'ovocytes ponctionnés entre les 2 groupes compris entre 80 et 120%, était de 80 patientes par groupe.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	L'équivalence entre les deux groupes a été évaluée par le test de Schuirmann (double test unilatéral), la différence entre les deux traitements ne devant pas être supérieure à 20% de la valeur du groupe de référence (intramusculaire).

## Résultats

### Répartition des patientes et caractéristiques des patientes ayant commencé la stimulation

La répartition des patientes figure dans le tableau 9 :

Tableau 9	Intramusculaire	Sous cutané
Patientes incluses* (n)	83	85
Echec ou arrêt de désensibilisation	3	2
Patientes ayant commencé la stimulation par hMG (population ITT)	80	83
Abandons de cycles (n)	7	6
Ponction ovocytaire (n) (population Per Protocole)	73	77

\* : la randomisation a eu lieu avant la désensibilisation.

Les caractéristiques des patientes ayant commencé la stimulation figurent dans le tableau 10 :

Tableau 10	Intramusculaire (n=80)	Sous cutané (n=83)
Age moyen (ans) $\pm$ écart type	32,2 $\pm$ 3,7	33,1 $\pm$ 3,4
IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> ) $\pm$ écart type	22,8 $\pm$ 2,2	22,8 $\pm$ 2,45
Durée de l'infertilité (ans) $\pm$ écart type	5,1 $\pm$ 2,9	5,0 $\pm$ 2,6
Grossesse antérieure, spontanée ou induite (n, %)	22 (27,5)	25 (30,1)

### Critère de jugement principal : nombre d'ovocytes ponctionnés

Les résultats du critère de jugement principal figurent dans le tableau 11 :

Tableau 11	Intramusculaire	Sous cutané
Population per protocole	n=73	n=77
Nombre moyen d'ovocytes ponctionnés $\pm$ écart type	8,6 $\pm$ 3,7	8,0 $\pm$ 3,8
Différence moyenne [IC 90%] (limite d'équivalence : - 1,7 ; 1,7)*	-0,6 [-1,6 ; 0,4]	
Population ITT	n=80	n=83
Nombre moyen d'ovocytes ponctionnés $\pm$ écart type	7,9 $\pm$ 4,3	7,5 $\pm$ 4,2
Différence moyenne [IC 90%] (limite d'équivalence: - 1,57 ; 1,57)*	-0,4 [-1,51 ; 0,7]	

\* :20% de la valeur du groupe de référence.

**Conclusion:** les bornes de l'intervalle de confiance de la différence moyenne du nombre d'ovocytes ponctionnés se trouvant entre les limites d'équivalence (population Per Protocole), il a été conclu à l'équivalence des deux voies d'administration pour ce critère ;

L'analyse sur la population en ITT a confirmé le résultat de l'analyse per protocole.

Il est cependant à noter que ce test, qui utilise un intervalle de confiance à 90%, aboutit à des limites d'équivalence plus larges que l'IC usuel à 95%.

### Critères de jugement secondaires.

Les résultats des critères de jugement secondaires figurent dans le tableau 12 :

Tableau 12	Intramusculaire n=80	Sous cutané n=83
Nombre de cycles avec ponction	73	77
Nombre d'ovocytes fertilisés/ponction $\pm$ écart type	4,0 $\pm$ 3,0	3,6 $\pm$ 2,7
Taux de grossesse clinique*/cycle % (n grossesses)	23,7 (19)	25,3 (21)
Taux de grossesse clinique*/embryon transféré% (n grossesses)	26,0 (19)	27,3 (21)
Dose totale moyenne de hMG (UI) $\pm$ écart type - ITT	2595,1 $\pm$ 951,2	2168,6 $\pm$ 729,55
Durée moyenne de la stimulation par hMG (jours) $\pm$ écart type - ITT	14,6 $\pm$ 2,1	13,8 $\pm$ 1,7

\* : activité cardiaque fœtale à l'échographie.

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Etude 10EU/hMG02

Toutes les patientes incluses ont été traitées par gonadotrophine (MENOTROPHINE ou MENOPUR).

La répartition des événements indésirables (EI) figure dans le tableau 13 :

Tableau 13	MENOTROPHINE n=135	MENOPUR n=135
Patientes ayant eu au moins 1 EI (n patientes, %)	57 (42,2)	59 (43,7)
EI liés au traitement (n, patientes %)	23 (17)	25 (18,5)
EI graves (patientes, %)	8 (5,9)	8 (5,9)
EI graves liés au traitement (patientes, %)	3 (2,2)	1 (0,7)

Les événements indésirables les plus fréquents figurent dans le tableau 14 :

Tableau 14	MENOTROPHINE n=135	MENOPUR n=135
Troubles gastro-intestinaux : tension, douleurs abdominales, nausées	25,2%	23,7%
Troubles du système nerveux : vertiges, céphalées	23,7%	26,7%
Troubles généraux : fatigue ou malaise	13,3%	11,9%
Troubles de l'appareil reproducteur : syndrome d'hyperstimulation, douleur pelvienne, spasmes utérins	10,4%	11,9%

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents figurent dans le tableau 15 :

Tableau 15	MENOTROPHINE n=135	MENOPUR n=135
Troubles gastro-intestinaux : tension, douleurs abdominales, nausées	20,7%	20,7%
Troubles du système nerveux : vertiges, céphalées	18,5%	16,3%
Troubles généraux : fatigue ou malaise	10,4%	8,9%
Troubles de l'appareil reproducteur : syndrome d'hyperstimulation, douleur pelvienne, spasmes utérins	8,2%	8,9%
Dont hyperstimulations	3%	2,2%

Evénements graves liés au traitement :

Au total, 12 événements graves ont été notés dans le groupe MENOTROPHINE, dont 4 survenus chez 3 patientes ont été considérés comme liés au traitement (douleur abdominale basse et constipation, hyperstimulation ovarienne et torsion ovarienne) et 10 événements graves dont 1 considéré comme lié au traitement (hyperstimulation ovarienne) sont survenus dans le groupe MENOPUR.

Suivi pendant la grossesse :

Il y a eu 45 grossesses cliniques et 44 accouchements dans le groupe MENOTROPHINE, 50 grossesses cliniques et 49 accouchements dans le groupe MENOPUR. Un avortement après la fin du 1<sup>er</sup> trimestre est survenu dans chaque groupe.

Des données de suivi pendant la grossesse ont été recueillies pour 45 patientes dans le groupe MENOTROPHINE et pour 50 dans le groupe MENOPUR.

Dix patientes dans chaque groupe ont présenté un événement indésirable. La plupart de ces événements indésirables ont concerné la grossesse, ils ont concerné 8 patientes dans le groupe MENOTROPHINE (17,8%) et 9 dans le groupe MENOPUR (18%). Les plus fréquents ont été le diabète gestationnel : 2 (4,4%) versus 3 (6%), la survenue d'hémorragie pendant la grossesse : 2 (4,4%) versus 0, la rupture prématurée des membranes : 3 (6,7%) versus 0.

Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave.

Nouveaux nés :

Il y a eu 57 nouveaux nés dans le groupe MENOTROPHINE et 60 dans le groupe MENOPUR.

Deux nouveaux nés (3,5%) dans le groupe MENOTROPHINE et 1 (1,67%) dans le groupe MENOPUR avaient des anomalies congénitales : 3 malformations congénitales dans le groupe MENOTROPHINE (malformation de la main, syndactylie, artère ombilicale unique,) ; persistance du canal artériel, hémorragie intraventriculaire et détresse respiratoire dans le groupe MENOPUR.

## 8.2.2 Etude 041/HMG10

Toutes les patientes incluses ont reçu au moins 1 dose de gonadotrophine (MENOTROPHINE ou MENOPUR).

La répartition des événements indésirables (EI) figure dans le tableau 16 :

Tableau 16	MENOTROPHINE n=78	MENOPUR n=79
Patientes ayant eu au moins 1 EI (n patientes, %)	3 (3,8)	4 (5,1)
Tous EI (n patientes, %)	3 (3,8)	4 (5,1)
EI graves (patientes, %)	1 (1,3)*	0
EI ayant un lien probable ou certain avec le traitement (n, patientes %)	3† (3,8)	0
Hyperstimulation ovarienne (n patientes, %)	2 (2,6)	0

\* : hyperstimulation ovarienne ; † : 2 cas d'hyperstimulation ovarienne et 1 kyste ovarien ;

## 8.2.3 MENOTROPHINE LG administré par voie sous cutanée versus intramusculaire

La répartition des événements indésirables (EI) figure dans le tableau 17 :

Tableau 17	Intramusculaire n= 80	Sous cutané n=83
Patientes ayant eu 1 EI - n patientes (%)	3* (3,7)	2† (2,4)
EI ayant un lien probable ou certain avec le traitement - n patientes	‡2	§1
EI graves ayant un lien probable ou certain avec le traitement-n patientes	1	1

\* : douleur abdominale, hyperstimulation ovarienne, décès accidentel ; † : hyperstimulation, céphalées ; ‡ : douleur abdominale, hyperstimulation ; § : hyperstimulation ; || : hyperstimulation

L'existence de douleur au site d'injection a été recherchée chez 79 patientes du groupe traité par voie intramusculaire et 82 patientes du groupe traité par voie sous cutanée. Ces douleurs ont été signalées uniquement dans le groupe traité par voie intramusculaire, par 13,9% des patientes.

## 08.3 Résumé & discussion

Deux essais randomisés de non infériorité en simple aveugle : 10EU/hMG02 et 041/HMG10 ont comparé l'efficacité de MENOTROPHINE LG à celle de MENOPUR (comparateur cliniquement pertinent) dans l'hyperstimulation ovarienne contrôlée au cours de cycles de FIV. Leur critère principal de jugement était le nombre d'ovocytes ponctionnés.

- Dans l'essai 10EU/hMG02, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence moyenne du nombre d'ovocytes ponctionnés étant supérieure à 0 pour l'analyse sur la population en per protocole et en ITT, MENOTROPHINE LG a été statistiquement plus efficace que MENOPUR pour ce critère.

Il est à noter toutefois que les taux de grossesse biochimique, clinique, d'accouchement et de naissance vivante observés dans cette étude ne sont pas en faveur d'une supériorité cliniquement pertinente de MENOTROPHINE LG par rapport à MENOPUR.

La durée moyenne de stimulation a été similaire dans les 2 groupes :  $10,2 \pm 1,3$  jours pour MENOTROPHINE LG et  $10,6 \pm 1,5$  jours pour MENOPUR.

- L'essai 041/HMG10 a conclu à la non infériorité de MENOTROPHINE LG par rapport à MENOPUR pour le nombre d'ovocytes ponctionnés. Les taux de grossesse biochimique et de grossesse clinique par cycle étaient similaires pour les deux traitements.

La durée moyenne de stimulation par hMG a été de  $11,3 \pm 1,5$  jours pour MENOTROPHINE LG et  $12,3 \pm 2,1$  jours pour MENOPUR.

Une étude randomisée ouverte a comparé l'efficacité de MENOTROPHINE LG administré par voie sous cutanée et intramusculaire. Cette étude a conclu à l'équivalence des deux voies d'administration pour le nombre d'ovocytes ponctionnés, avec cependant un test utilisant des limites d'équivalences plus larges que celles issues d'un intervalle de confiance usuel à 95%.

Dans l'étude 10EU/hMG02, les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux : tension, douleurs abdominales, nausées (20,7% dans chaque groupe), troubles du système nerveux : vertiges, céphalées (18,5% dans le groupe MENOTROPHINE LG versus 8,9% dans le groupe MENOPUR), troubles généraux : fatigue ou malaise (10,4% versus 8,9%), troubles de l'appareil reproducteur : syndrome d'hyperstimulation, douleur pelvienne, spasmes utérins (8,2% versus 8,9%) dont 3% versus 2,2% d'hyperstimulations. Les événements graves considérés comme liés au traitement ont été un cas de douleur abdominale basse, une hyperstimulation ovarienne et une torsion ovarienne dans le groupe MENOTROPHINE, une hyperstimulation ovarienne dans le groupe MENOPUR. Les données de suivi des grossesses et des nouveaux nés ne permettent pas de conclure à une tolérance différente entre les groupes de traitement.

Dans l'étude 041/HMG10, les événements indésirables liés au traitement ont concerné 3 patientes (3,8%) dans le groupe MENOTROPHINE (2 cas d'hyperstimulation ovarienne dont un grave et 1 kyste ovarien), aucune dans le groupe MENOPUR.

Dans l'étude ayant comparé les deux voies d'administration, un cas d'hyperstimulation considéré comme grave a été signalé dans chaque groupe. Des douleurs au site d'injection ont été signalées uniquement dans le groupe traité par voie intramusculaire, par 13,9% des patientes.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>3,4</sup>

---

Les produits contenant de la FSH humaine font partie des stratégies de prise en charge médicale de l'infertilité. Le fait qu'environ la moitié des couples ne concevant pas après une année le feront pendant l'année suivante doit être considéré avant d'avoir recours à ces traitements.

MENOTROPHINE LG constitue un traitement de première intention dans l'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) et de seconde intention dans l'induction de l'ovulation chez les patientes anovulatoires (y compris en cas de syndrome des ovaires polykystiques) après échec ou intolérance au citrate de clomifène.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 010.1 Service Médical Rendu

#### 10.1.1 Induction de l'ovulation

- ▶ Les situations concernées par les spécialités MENOTROPHINE LG 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.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
  - ▶ Intérêt de santé publique :

---

<sup>3</sup> Les médicaments inducteurs de l'ovulation – les gonadotrophines. Afssaps - Recommandations - Actualisation 2007

<sup>4</sup> NICE. Clinical guideline 156. Assessment and treatment for people with fertility problems. 2013.

L'infertilité ne présente pas de caractère de gravité mais elle altère profondément la qualité de vie des couples et peut avoir des conséquences psychologiques importantes.

Le poids sur la santé publique de l'infertilité peut être considéré comme faible.

L'amélioration de la prise en charge de l'infertilité à laquelle pourrait contribuer MENOTROPHINE LG n'a pas été identifiée en tant que telle comme priorité de santé publique mais elle constitue un besoin sociétal.

Au vu des données et compte tenu des alternatives disponibles dans les deux indications, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour les spécialités MENOTROPHINE LG.

► 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.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MENOTROPHINE LG est important dans l'induction de l'ovulation dans un contexte d'aménorrhée ou d'anovulation chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par citrate de clomifène.**

### 10.1.2 Hyperstimulation ovarienne contrôlée

► Les situations concernées par les spécialités MENOTROPHINE LG 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.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

► Intérêt de santé publique :

L'infertilité ne présente pas de caractère de gravité mais elle altère profondément la qualité de vie des couples et peut avoir des conséquences psychologiques importantes.

Le poids sur la santé publique de l'infertilité peut être considéré comme faible.

L'amélioration de la prise en charge de l'infertilité à laquelle pourrait contribuer MENOTROPHINE LG n'a pas été identifiée en tant que telle comme priorité de santé publique mais elle constitue un besoin sociétal.

Au vu des données et compte tenu des alternatives disponibles dans les deux indications, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour les spécialités MENOTROPHINE LG.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MENOTROPHINE LG est important dans l'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation telles que la fécondation in vitro.**

La Commission donne un avis favorable 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 les indications « Induction de l'ovulation : induction de l'ovulation dans un contexte d'aménorrhée ou d'anovulation chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par citrate de clomifène » et « Hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation in vitro (FIV) » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100%**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les données d'efficacité n'étant pas en faveur d'une supériorité cliniquement pertinente de MENOTROPHINE LG, ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à MENOPUR dans les indications de l'AMM.

## 010.3 Population cible

La population cible de MENOTROPHINE LG comprend les patientes relevant des deux indications de MENOTROPHINE LG :

- Induction de l'ovulation dans un contexte d'aménorrhée ou d'anovulation :

On considère qu'environ 60 000 couples consultent chaque année pour des problèmes de stérilité. Parmi ces derniers, les troubles de l'ovulation représentent environ 1/3 des causes de stérilité, soit environ 20 000 femmes. La population concernée par MENOTROPHINE LG se limite aux femmes qui ne répondent pas au traitement par le citrate de clomifène. Cette population n'est pas évaluable avec les données disponibles.

- Patientes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'AMP :

D'après les données de l'Agence de la biomédecine, un total de 84 230 tentatives de fécondations in vitro (FIV hors ICSI, ICSI, TEC) a été réalisé en France en 2012<sup>5</sup>.

### Estimation/conclusion

La population cible de MENOTROPHINE LG serait donc comprise entre 85 000 à 100 000 patientes

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>5</sup> Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine. Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2012. Activité de l'année 2012.

<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>