

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 janvier 2017

*choriogonadotropine alfa***OVITRELLE 250 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli**

1 cartouche en verre de 0,5 ml dans 1 stylo pré-rempli avec 1 aiguille (CIP : 34009 217 094 7 6)

Laboratoire MERCK SERONO

Code ATC	G03GA08 (Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« OVITRELLE est indiqué dans le traitement : <ul style="list-style-type: none">- Des femmes adultes entreprenant une superovulation en vue d'une assistance médicale à la procréation telle que la fécondation in vitro (FIV) : OVITRELLE est administré pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.- Des femmes adultes anovulatoires ou oligo-ovulatoires : OVITRELLE est administré pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires après stimulation de la croissance folliculaire. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23/06/2011 Rectificatif du 24/04/2014 : Mise à jour de l'information produit
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme.
Classification ATC	2016 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03G Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation G06GA Gonadotrophines G03GA08 choriogonadotropine alfa

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 11/01/2012 par arrêté du 02/01/2012 (JO du 10/01/2012).

Dans son avis d'inscription du 05/10/2011, la Commission a considéré que le SMR d'OVITRELLE était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« OVITRELLE est indiqué dans le traitement :

- Des femmes adultes entreprenant une superovulation en vue d'une assistance médicale à la procréation telle que la fécondation in vitro (FIV) : Ovitrelle est administré pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.
- Des femmes adultes anovulatoires ou oligo-ovulatoires : Ovitrelle est administré pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires après stimulation de la croissance folliculaire. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées :

- Une méta-analyse avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'hCG recombinante et de l'hCG d'origine urinaire¹. Elle n'a pas mis en évidence de différence significative entre l'hCG recombinante et l'hCG d'origine urinaire pour le pourcentage de grossesses évolutives (au-delà de 12 semaines de gestation) et pour le pourcentage de naissances vivantes.
- Une étude randomisée² a inclus 119 patientes devant être traitées soit par hCG recombinante (250 µg) ou hCG d'origine urinaire (10 000 UI) pour déclencher la maturation folliculaire finale au cours de cycles traités par antagoniste de la GnRH et FSH recombinante administrée à dose fixe (187,5 UI) avec transfert d'un seul embryon. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes pour le critère de jugement principal : taux de blastulation. Le pourcentage d'accouchements a été plus élevé dans le groupe traité par hCG recombinante (44,1% versus. 25,7%), cependant il s'agissait d'un résultat portant sur un critère secondaire, par conséquent exploratoire.
- Une étude randomisée³ a inclus 200 patientes devant être traitées par hCG recombinante (250 µg) ou hCG d'origine urinaire (10 000 UI) au cours de cycles avec ICSI stimulés par FSH recombinante. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes pour les taux de maturation ovocytaire, de fécondation et de grossesse clinique.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 20-Septembre-2010 au 19-Septembre-2013).

► Aucune modification substantielle du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), OVITRELLE a fait l'objet de 43 961 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

¹ Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.

² Papanikolaou EG, Fatemi H, Camus *et al.* Higher birth rate after recombinant hCG triggering compared with urinary-derived hCG in single-blastocyst IVF antagonist cycles: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010 ;7 :2902-4.

³ Eftekhari M, Khalili MA, Rahmani E. The efficacy of recombinant versus urinary HCG in ART outcome. *J Reprod Med.* 2012 ;. 6 :543-8.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'infertilité par anovulation ou dysovulation, le déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 05/10/2011, la place d'OVITRELLE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 05/10/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'infertilité altère profondément la qualité de vie des couples.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables d'OVITRELLE est important.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ OVITRELLE est un traitement de première intention.
- ▶ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OVITRELLE reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

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

▶ **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁴ Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines – Recommandations – Afssaps – 2007.

⁵ La prise en charge du couple infertile - Recommandations pour la pratique clinique – CNGOF - 2010

06 ANNEXE

Seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau :

Rubriques RCP	RCP en vigueur en Juin 2011	RCP en vigueur en Juin 2016
4.2 Posologies et mode d'administration	<p>..... <u>Mode d'administration</u> Voie sous-cutanée. L'auto-injection d'Ovitrelle ne devra être réalisée que par des patientes correctement entraînées et conseillées par une personne compétente. Ovitrelle est à usage unique.</p> <p>Pour connaître les instructions d'administration à l'aide du stylo prérempli, voir la rubrique 6.6 et les « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte.</p>	<p>..... <u>Mode d'administration</u> Voie sous-cutanée. L'auto-injection d'Ovitrelle ne devra être réalisée que par des patientes correctement entraînées et conseillées par une personne compétente. Ovitrelle est à usage unique.</p> <p>Pour connaître les instructions d'administration à l'aide du stylo prérempli, voir la rubrique 6.6 et les « Instructions d'utilisation » fournies dans l'emballage.</p>
4.3 Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la choriogonadotropine alfa ou à l'un des excipients d'Ovitrelle • Tumeurs de l'hypothalamus ou de l'hypophyse • Hypertrophie ovarienne ou kystes sans relation avec un syndrome des ovaires polykystiques • Saignements gynécologiques d'étiologie indéterminée • Carcinome de l'ovaire, de l'utérus ou du sein • Grossesse extra-utérine au cours des 3 derniers mois • Accidents thromboemboliques évolutifs • Insuffisance ovarienne primaire • Malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse • Fibrome utérin incompatible avec une grossesse • Femmes ménopausées 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au principe actif à la choriogonadotropine alfa ou à l'un des excipients d'ovitrelle mentionnés à la rubrique 6.1 • Tumeurs de l'hypothalamus ou de l'hypophyse • Hypertrophie ovarienne ou kystes sans relation avec un syndrome des ovaires polykystiques • Saignements gynécologiques d'étiologie indéterminée • Carcinome de l'ovaire, de l'utérus ou du sein • Grossesse extra-utérine au cours des 3 derniers mois • Accidents thromboemboliques évolutifs • Insuffisance ovarienne primaire • Malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse • Fibrome utérin incompatible avec une grossesse • Femmes ménopausées
4.6 Fertilité, grossesse et allaitement	<p>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Il n'existe aucune indication pour l'utilisation d'Ovitrelle au cours de la grossesse. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Aucune étude des fonctions de reproduction avec la choriogonadotropine alfa n'a été menée</p>	<p>4.6 Fécondité, Fertilité, grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Il n'existe aucune indication pour l'utilisation d'Ovitrelle au cours de la grossesse. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Aucune étude des fonctions de reproduction avec la choriogonadotropine alfa n'a été menée</p>

	<p>chez l'animal (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.</p> <p><u>Allaitement</u> L'utilisation d'Ovitrelle pendant l'allaitement n'est pas indiquée. Il n'y a aucune donnée sur le passage de la choriogonadotropine alfa dans le lait.</p> <p><u>Fecondité</u> L'utilisation d'Ovitrelle est indiquée en cas d'infertilité (voir rubrique 4.1).</p>	<p>chez l'animal (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.</p> <p><u>Allaitement</u> L'utilisation d'Ovitrelle pendant l'allaitement n'est pas indiquée. Il n'y a aucune donnée sur le passage de la choriogonadotropine alfa dans le lait.</p> <p><u>Fertilité</u> <u>écondité</u> L'utilisation d'Ovitrelle est indiquée en cas d'infertilité (voir rubrique 4.1).</p>
4.8 Effets indésirables	<p><u>Résumé du profil de sécurité</u> Au cours d'essais comparatifs avec différentes doses d'Ovitrelle, les effets indésirables suivants ont été considérés comme associés à la dose administrée d'Ovitrelle : SHO, vomissements et nausées. Un SHO a été observé chez approximativement 4 % des patientes traitées par Ovitrelle. Moins de 0,5 % des patientes ont présenté un SHO sévère (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Liste sous forme de tableau des réactions indésirables</u> Les fréquences décrites ci-dessous répondent aux définitions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u> Très rare : réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques</p> <p><u>Affections psychiatriques</u> Peu fréquent : dépression, irritabilité, nervosité</p> <p><u>Affections du système nerveux</u> Fréquent : céphalées</p> <p><u>Affections vasculaires</u> Très rare : thromboembolisme, généralement associé à un SHO sévère</p> <p><u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : vomissements, nausées, douleur abdominale Peu fréquent : diarrhée</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Très rare : réactions cutanées réversibles d'intensité légère se manifestant par une éruption cutanée</p> <p><u>Affections des organes de reproduction et du sein</u> Fréquent : SHO léger ou modéré Peu fréquent : SHO sévère, douleur mammaire</p>	<p><u>Résumé du profil de sécurité</u> Au cours d'essais comparatifs avec différentes doses d'Ovitrelle, les effets indésirables suivants ont été considérés comme associés à la dose administrée d'Ovitrelle : SHO, vomissements et nausées. Un SHO a été observé chez approximativement 4 % des patientes traitées par Ovitrelle. Moins de 0,5 % des patientes ont présenté un SHO sévère (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Liste sous forme de tableau des effets réactions indésirables</u> Les fréquences décrites ci-dessous répondent aux définitions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u> Très rare : réactions d'hypersensibilité légères à sévères, y compris réactions et choc anaphylactiques</p> <p><u>Affections psychiatriques</u> Peu fréquent : dépression, irritabilité, nervosité</p> <p><u>Affections du système nerveux</u> Fréquent : céphalées</p> <p><u>Affections vasculaires</u> Très rare : thromboembolisme, généralement associé à un SHO sévère</p> <p><u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : vomissements, nausées, douleur abdominale Peu fréquent : diarrhée</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Très rare : réactions cutanées réversibles d'intensité légère se manifestant par une éruption cutanée</p> <p><u>Affections des organes de reproduction et du sein</u></p>

	<p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Fréquent : fatigue, réactions au site d'injection</p> <p>Des grossesses ectopiques, torsions ovariennes et autres complications ont été observées chez les patientes après administration d'hCG. Ces effets sont considérés comme étant liés aux techniques d'assistance médicale à la procréation.</p>	<p>Fréquent : SHO léger ou modéré Peu fréquent : SHO sévère, douleur mammaire <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Fréquent : fatigue, réactions au site d'injection</p> <p>Des grossesses ectopiques, torsions ovariennes et autres complications ont été observées chez les patientes après administration d'hCG. Ces effets sont considérés comme étant liés aux techniques d'assistance médicale à la procréation.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – Voir Annexe V.</p>
5.3 Données de sécurité préclinique	<p>Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude sur le potentiel carcinogène n'a été menée. Ceci est justifié par la nature protéique de la substance active et les essais de génotoxicité qui n'ont rien révélé.</p> <p>Aucune étude sur la reproduction n'a été menée chez l'animal.</p>	<p>Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude sur le potentiel cancérogène carcinogène n'a été menée. Ceci est justifié par la nature protéique de la substance active et les essais de génotoxicité qui n'ont rien révélé.</p> <p>Aucune étude sur la reproduction n'a été menée chez l'animal.</p>
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	<p>Cartouche de 3 ml (en verre de type I), munie d'un bouchon piston en caoutchouc de bromobutyle et d'une capsule en aluminium sertie de caoutchouc de bromobutyle, préassemblés dans un stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 0,5 ml de solution injectable.</p> <p>Boîte de 1 stylo prérempli et 1 aiguille d'injection.</p>	<p>Cartouche de 3 mL (en verre de type I), munie d'un bouchon piston en caoutchouc de bromobutyle et d'un capuchon en aluminium serti de caoutchouc de bromobutyle, préassemblés dans un stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 0,5 mL de solution injectable.</p> <p>Boîte de 1 stylo prérempli et 1 aiguille.</p>
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation	<p>Voir les « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte.</p> <p>Seule une solution limpide, dépourvue de particules, doit être utilisée. Utiliser chaque aiguille et chaque stylo une seule fois.</p> <p>L'auto-injection d'Ovitrelle ne devra être réalisée que par des patientes correctement entraînées et conseillées par une personne compétente.</p> <p>Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>	<p>Voir les « Instructions d'utilisation » fournies dans l'emballage.</p> <p>Seule une solution limpide, dépourvue de particules, doit être utilisée. Utiliser chaque aiguille et chaque stylo une seule fois.</p> <p>L'auto-injection d'Ovitrelle ne devra être réalisée que par des patientes correctement entraînées et conseillées par une personne compétente.</p> <p>Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>