



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

follitropine alfa

GONAL-f 150 UI/0,25mL, solution injectable

Mise à disposition d'une nouvelle présentation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement chez l'adulte :

- dans l'anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.
- dans la stimulation de la croissance folliculaire multiple, chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) telles que la fécondation in vitro (FIV), le transfert intratubaire de gamètes et le transfert intratubaire de zygotes.
- en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/L.
- pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotropine humaine (hCG).

► Quel progrès ?

Pas de progrès de la nouvelle présentation par rapport aux présentations déjà disponibles.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité GONAL-f (follitropine alfa) 150 UI/0,25mL sous forme de solution injectable en stylo prérempli.

Cette spécialité est un complément de gamme des spécialités GONAL-f, follitropine alfa, qui comprend les dosages 75, 300, 450, 900 et 1050 UI. Pour rappel, dans son avis de renouvellement de l'inscription en date du 15 octobre 2014 la Commission a maintenu le service médical rendu important¹ de GONAL-f (follitropine alfa).

02 INDICATIONS

« Chez les femmes adultes :

- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.
- Stimulation de la croissance folliculaire multiple, chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) telles que la fécondation *in vitro* (FIV), le transfert intratubaire de gamètes et le transfert intratubaire de zygotes.
- GONAL-f, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/L.

Chez les hommes adultes :

- GONAL-f est indiqué pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotropine humaine (hCG). »

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Médicaments

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de GONAL-f (follitropine alfa) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique qui possèdent une activité FSH, qui partagent au moins une indication thérapeutique commune et qui ont une place comparable dans la stratégie thérapeutique.

Parmi les comparateurs cliniquement pertinents, on distingue :

- les gonadotrophines à activité FSH seule (d'origine recombinante ou urinaire)
- les gonadotrophines à activité FSH et LH (d'origine recombinante ou urinaire)

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 15 octobre 2014 relatif à la spécialité GONAL-f. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13786_GONAL%20F_PISRI_Avis2_CT13786.pdf

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication		Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Gonadotrophines à activité FSH seule d'origine recombinante							
PUREGON (follitropine bêta) Organon France	Oui	<p>« Chez les femmes adultes : PUREGON est indiqué pour le traitement de l'infertilité féminine dans les situations cliniques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques - SOPK) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène. - Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée [par exemple, fécondation <i>in vitro</i> avec transfert d'embryon (FIVETE), transfert de gamètes dans les trompes (GIFT), injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)]. <p>Chez les hommes adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déficience de la spermatogenèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope. » 		16/09/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui
REKOVELLE (follitropine delta) Ferring	Oui	<p>« Stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples, chez les femmes entreprenant un programme d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) tel que la fécondation <i>in vitro</i> (FIV) ou la FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). Il n'y a pas d'expérience clinique avec REKOVELLE dans le cadre d'un protocole long avec agoniste de la GnRH. »</p>		05/04/2017 (inscription)	Important	Compte tenu de : <ul style="list-style-type: none"> - la non-infériorité démontrée de REKOVELLE par rapport à GONAL-f sur les taux de grossesse et d'implantation, évolutives, - mais de la marge importante de non-infériorité, cliniquement significative, - du nombre inférieur de hyperstimulations ovariennes observées avec REKOVELLE, par rapport à GONAL-f, sans différence significative, - du besoin thérapeutique théoriquement couvert, la Commission considère que REKOVELLE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu	Oui

						(ASMR V) par rapport à GONAL-f dans la stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples, chez les femmes entreprenant un programme d'assistance médicale à la procréation.	
BEMFOLA (Follitropine alfa) <i>Biosimilaire de GONAL-f</i> Gedeon Richter France	Oui	<p>« Chez les femmes adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anovulation (y compris la dystrophie ovarienne polykystique - SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène. - 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). - Follitropine alfa, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l. <p>Chez les hommes adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follitropine alfa est indiquée pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la chorionogonadotrophine humaine (hCG). » 		03/12/2014 (inscription)	Important	En tant que médicament biosimilaire, BEMFOLA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, GONAL-F (ASMR V, inexistante).	Oui
OVALEAP (Follitropine alfa) <i>Biosimilaire de Gonal-f</i> Theramex France	Oui	<p>« Chez les femmes adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène. - Stimulation de la croissance folliculaire multiple, chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) 		25/11/2015 (inscription)	Important	En tant que médicament biosimilaire, OVALEAP® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, GONAL-f (ASMR V).	Oui

		telles que la fécondation in vitro (FIV), le transfert intratubaire de gamètes et le transfert intratubaire de zygotes. - OVALEAP, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/L. Chez les hommes adultes - OVALEAP est indiqué pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotropine humaine (hCG). »					
Gonadotrophine à activité FSH seule d'origine recombinante à activité prolongée							
ELONVA (corifollitropine alfa) Organon	Oui	« ELONVA est indiqué dans la stimulation ovarienne contrôlée (SOC) en association avec un antagoniste de la Gonadotrophin Releasing Hormone (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). »		22/09/2010 (inscription)	Important	ELONVA® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres gonadotrophines indiquées en stimulation de la croissance folliculaire multiple, dont PUREGON, comparateur des études cliniques.	Oui
Gonadotrophine à activité FSH seule d'origine urinaire							
FOSTIMONKIT (urofollitropine) Genevrier	Oui	« Stérilité chez la femme : - Anovulation (y compris le SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène. - 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). »		19/04/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
Gonadotrophines à activité FSH et LH d'origine urinaire							

MENOPUR (ménotropine) Ferring	Oui	« MENOPUR est indiqué dans le traitement de l'infertilité dans les situations cliniques suivantes : Chez la femme : - Anovulation, y compris le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène. - Stimulation du développement folliculaire chez les femmes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope ; - Stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) [par exemple, fécondation in vitro avec transfert d'embryon (FIVETE), transfert intratubaire de gamètes (GIFT), injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI).] Chez l'homme : En association avec l'hCG, traitement de la stérilité par déficience de la spermatogenèse, en particulier en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope. »		25/01/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
FERTISTARTKIT (gonadotrophine ménopausique et chorionique humaines) Genevrier	Oui	« - 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. - 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). »		02/12/2015 (inscription) et 17/02/2016 (changement de nom de spécialité)	Important	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.	Oui
Association de gonadotrophines à activité FSH et LH d'origine recombinante							
PERGOVERIS (follitropine alfa / lutropine alfa) Merck	Oui	« PERGOVERIS est indiqué pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes adultes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par une concentration plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l. »		17/10/2018 (RI)	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

03.2 Comparateurs non médicamenteux

Chez les patientes atteintes de SOPK, résistantes au citrate de clomifène, une technique chirurgicale de multiperforation de l'ovaire par coelioscopie ou culdoscopie peut être utilisée en alternative aux gonadotrophines.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de GONAL-f (follitropine alfa) sont ceux indiqués dans le tableau ci-dessus.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 Service Médical Rendu

4.1.1 Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.

- Les situations concernées par les spécialités GONAL-f (follitropine alfa) entraînent une perturbation de la qualité de vie.
- La spécialité GONAL-f (follitropine alfa) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives (Cf. 03 Comparateurs cliniquement pertinents).
- Cette spécialité est un médicament de deuxième intention dans le traitement de l'anovulation (y compris dystrophie ovarienne polykystique) chez les femmes ne répondant pas au citrate de clomifène.

Intérêt de santé publique

GONAL-f 150UI/0,25 mL (follitropine alfa), solution injectable n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par GONAL-f (follitropine alfa) est important dans l'indication de l'AMM.

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 et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100%

4.1.2 Stimulation de la croissance folliculaire multiple, chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'AMP telles que la fécondation in vitro (FIV), le transfert intratubaire de gamètes et le transfert intratubaire de zygotes.

- Les situations concernées par les spécialités GONAL-f (follitropine alfa) entraînent une perturbation de la qualité de vie.
- La spécialité GONAL-f (follitropine alfa) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

- ▮ Il existe des alternatives (Cf. 03 Comparateurs cliniquement pertinents).
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique

GONAL-f 150I/0,25 mL (follitropine alfa), solution injectable n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par GONAL-f (follitropine alfa) est important dans l'indication de l'AMM.

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 et aux posologies de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 100%

4.1.3 Stimulation du développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH).

- ▮ Les situations concernées par les spécialités GONAL-f (follitropine alfa) entraînent une perturbation de la qualité de vie.
- ▮ La spécialité GONAL-f (follitropine alfa) est un médicament à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives (Cf. 03 Comparateurs cliniquement pertinents).
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique

GONAL-f 150UI/0,25 mL (follitropine alfa), solution injectable n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par GONAL-f (follitropine alpha) est important dans l'indication de l'AMM.

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 et aux posologies de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 100%

4.1.4 Stimulation de la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotrophine humaine (hCG).

- ▮ Les situations concernées par les spécialités GONAL-f (follitropine alfa) entraînent une perturbation de la qualité de vie.
- ▮ La spécialité GONAL-f (follitropine alfa) est un médicament à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives (Cf. 03 Comparateurs cliniquement pertinents).
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique

GONAL-f 150UI/0,25 mL (follitropine alfa), solution injectable n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par GONAL-f (follitropine alfa) est important dans l'indication de l'AMM.

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 et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100%

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

05 POPULATION CIBLE

La population cible comprend les patients relevant des différentes indications de GONAL-f (follitropine alfa) :

► Patientes anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques) :

D'après les données épidémiologiques à disposition, 60 000 couples consultent chaque année à la suite d'une infertilité². On considère qu'environ 20 % des stérilités sont liées à des troubles de l'ovulation soit environ 12 000 femmes. La population ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène serait de 70 % après 6 cycles³.

La population cible de GONAL-f (follitropine alfa) dans cette indication est estimée à 8 400 femmes par an.

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

D'après les données de l'Agence de Biomédecine, 157 593 actes d'AMP (FIV hors ICSI, ICSI, TEC et inséminations intra-utérine) ont été réalisés en 2019⁴.

La population cible de GONAL-f (follitropine alfa) dans cette indication est estimée à 158 000 femmes par an.

► Patientes présentant un déficit sévère en LH et FSH :

En France, on estime que 8,4 millions de femmes sont en âge de procréer (entre 20 et 40 ans)⁵. D'après l'Inserm⁶, 18 à 24 % des couples sont infertiles en France et 75 % des causes sont d'origine féminine. L'insuffisance hypogonadisme hypophysaire représente 1,2 % des causes d'infertilité féminine⁷.

La population cible de GONAL-f (follitropine alfa) dans cette indication est estimée entre 675 et 900 femmes par an.

² Thonneau P, Patureau J, Moyse C, Marchand S, Tallec A, Ferial ML *et al.* L'infécondité en France : résultats d'une étude multicentrique dans trois départements français (1988-1989). Bulletin épidémiologie hebdomadaire n°43/91. 28 octobre 1991.

³ Nafee T. *et al.* Induction of ovulation. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine.* 2014; 24:4.

⁴ Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2019. Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2019.

⁵ Papon S. et Beaumel C. Bilan démographique 2020, INSEE PREMIERE, n° 834, 19 janvier 2021. Disponible en ligne : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5012724> (consulté le 09 novembre 2021)

⁶ INSERM, Assistance médicale à la procréation (AMP), <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/assistance-medecale-procreation-amp> (consulté le 09 novembre 2021)

⁷ HAS - Commission de la Transparence – PERGOVERIS – Avis du 25 juin 2008.

► Hypogonadisme hypogonadotrope masculin :

Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence est mal connue. La population cible de GONAL-f (follitropine alfa) pour cette indication serait d'environ 100 hommes par an (avis d'expert)⁸.

Au total, la population cible de GONAL-f (follitropine alfa) dans l'ensemble de ses indications peut être estimée à 167 300 patients par an.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 15 novembre 2021 Date d'examen et d'adoption : 15 décembre 2021
Présentations concernées	GONAL-f 150 UI/0,25mL, solution injectable en stylo prérempli Boîte de 1 stylo prérempli + 4 aiguilles (CIP : 34009 302 126 5 3)
Demandeur	Laboratoire MERCK SERONO
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : GONAL-f 75 UI : 20 octobre 1995 GONAL-f 300 UI/0,5 mL : 23 février 2004 GONAL-f 450 UI/0,75 mL : 7 juin 2002 (flacon) GONAL-f 450 UI/0,75 mL : 23 février 2004 (stylo prérempli) GONAL-f 900 UI/1,5 mL : 23 février 2004 GONAL-f 1 050 UI/1,75 mL : 29 janvier 2001 Date du rectificatif d'AMM relatif à l'autorisation de la nouvelle présentation : 12/12/2019 Plan de gestion des risques
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 ou en urologie.
Code ATC	G03GA05

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

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 25 novembre 2015 relatif à la spécialité OVALEAP. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14618_OVALEAP_PIS_INS_Avis2_CT14618.pdf