

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

gonadotrophine chorionique

**GONADOTROPHINE
CHORIONIQUE IBSA
5 000 UI,**

poudre et solvant pour solution injectable

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 6 juillet 2022

→ Gynécologie

→ Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement :

- chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.
- pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP) tels que la fécondation in vitro (FIV) : déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la choriogonadotropine alfa recombinante (OVITRELLE).

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Induction de l'ovulation

L'induction de l'ovulation permet de corriger une anovulation ou une oligo-ovulation avec obtention d'un développement pauci ou monofolliculaire.

Le citrate de clomiphène est utilisé en première intention chez les patientes anovulatoires du groupe II selon l'Organisation mondiale de la santé, c'est-à-dire avec sécrétion oestrogénique persistante.

En cas d'échec de ce traitement ou de première intention pour les patientes du groupe I de l'OMS (hypoestrogénie), la patiente suit un traitement hormonal de stimulation ovarienne pour obtenir le développement d'un à deux (voire trois) follicules matures. L'hCG permet de déclencher l'ovulation et la lutéinisation chez les patientes anovulatoires ou oligo-anovulatoires après une stimulation du développement des follicules.

Assistance médicale à la procréation

Pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP), tels que la fécondation in vitro (FIV), l'hCG est utilisée pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire. La FIV se déroule en plusieurs étapes :

- la stimulation ovarienne ;
- le déclenchement de l'ovulation qui utilise une gonadotrophine chorionique humaine hCG (urinaire ou recombinante) pour déclencher la maturation finale des ovocytes ;
- le prélèvement des ovocytes ;
- la fécondation.

L'hyperstimulation ovarienne contrôlée consiste à stimuler les follicules par un traitement hormonal par gonadotrophine. La décision sur le moment du déclenchement est multifactorielle, en tenant compte de la taille des follicules, des dosages hormonaux le jour du déclenchement, de la durée de la stimulation, du fardeau du patient, de l'expérience des cycles précédents et des facteurs organisationnels pour le centre. Le plus souvent, la maturation finale des ovocytes est déclenchée pour des tailles de plusieurs follicules principaux comprises entre 16 et 22 mm.

Au cours des dernières décennies, l'hCG a été utilisée comme un analogue thérapeutique de la LH dans l'induction de la maturation folliculaire et de l'ovulation à mi-cycle chez les femmes ayant une stimulation ovarienne. Une méta-analyse publiée dans la « Cochrane Database of Systematic Reviews » n'a révélé aucune différence dans le taux de naissance vivante/grossesse continue, ni dans le nombre d'ovocytes entre l'hCG recombinante et urinaire lorsqu'elle est utilisée pour déclencher la maturation finale des ovocytes.

Place du médicament

La spécialité GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) est une alternative thérapeutique supplémentaire :

- chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire,
- pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP) tels que la fécondation in vitro (FIV) : déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

Motif de l'examen	– Inscription
Indication(s) concernée(s)	<p>Chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.</p> <p>Pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP) tels que la fécondation in vitro (FIV) : déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire</p>
SMR	<p>Chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire : IMPORTANT.</p> <p>Pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP) tels que la fécondation in vitro (FIV) : déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire : IMPORTANT.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration d'une non-infériorité en termes d'efficacité clinique (nombre d'ovocytes prélevés) de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) par rapport à un comparateur cliniquement pertinent, la choriogonadotropine alfa d'origine recombinante (OVITRELLE), dans le cadre d'un protocole de fécondation in vitro (FIV), – de l'absence de signal de tolérance avec GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique), <p>la Commission considère que GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus la choriogonadotropine alfa recombinante (OVITRELLE) chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire et pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP) tels que la fécondation in vitro (FIV) : déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.</p>
ISP	GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La spécialité GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) est une alternative thérapeutique supplémentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> – chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire, – pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP) tels que la fécondation in vitro (FIV) : déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.
Population cible	La population cible de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) est estimée à un maximum de 59 400 patientes.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	5
3. Posologie	5
4. Besoin médical	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	7
5.1 Médicaments	7
5.2 Comparateurs non médicamenteux	8
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	8
7. Analyse des données disponibles	9
7.1 Efficacité	9
7.2 Qualité de vie	17
7.3 Tolérance	17
7.4 Données d'utilisation	18
7.5 Résumé & discussion	18
7.6 Programme d'études	19
8. Place dans la stratégie thérapeutique	19
8.1 Induction d'ovulation	19
8.2 Assistance médicale à la procréation	20
9. Conclusions de la Commission	21
9.1 Service Médical Rendu	21
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	23
9.3 Population cible	23
10. Autres Recommandations de la Commission	24
11. Informations administratives et réglementaires	25

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) 5 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications :

- chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.
- pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP) tels que la fécondation in vitro (FIV) : déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

Il est à noter que le laboratoire revendique une prise en charge uniquement pour la posologie de 5 000 UI au motif qu'une dose de 5 000 UI serait suffisante pour induire la maturation complète des ovocytes dans les protocoles de stimulation ovarienne et tendrait à réduire le risque de syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO) ; la posologie validée par l'AMM permettant d'administrer 5 000 ou 10 000 UI.

La gonadotrophine chorionique de cette spécialité est obtenue à partir d'urine de femmes enceintes.

La gonadotrophine chorionique stimule la stéroïdogénèse dans les gonades, a un effet biologique similaire à celui de la LH (hormone lutéinisante), et favorise la production d'œstrogènes et de progestérone après l'ovulation.

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) a obtenu l'AMM le 6 mai 2021.

2. Indications

« Chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

Pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP) tels que la fécondation in vitro (FIV) : déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire. »

3. Posologie

« Le traitement doit être effectué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.

Posologie

Femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires : un flacon (5000 UI) ou deux flacons (10000 UI) de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA sont administrés 24 à 48 heures après obtention d'une croissance folliculaire adéquate. Il est recommandé à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'injection de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA.

Assistance médicale à la procréation (FIV) : un flacon (5000 UI) ou deux flacons (10000 UI) de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA sont administrés 24 à 48 heures après la dernière injection d'hormone FSH ou hMG, c'est à dire lorsqu'une croissance folliculaire adéquate est obtenue. »

4. Besoin médical

Un couple est considéré comme infertile s'il n'a pas pu concevoir d'enfant après 12 à 24 mois de tentatives sans contraception¹. Après un an de tentatives sans contraception, 18% à 24% des couples restent sans enfant, selon l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France¹. Après deux ans, 8% à 11% des couples sont toujours en attente d'une grossesse¹.

L'infertilité féminine peut être causée par une insuffisance ovarienne, un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), une sténose tubaire bilatérale, des anomalies utérines¹. L'anovulation est une des causes d'infertilité les plus courantes.

Le type de traitement et le protocole d'administration sont décidés en fonction du diagnostic porté et du contexte général du couple dans une stratégie individualisée de prise en charge.

Les traitements d'induction d'ovulation simple (traitements hormonaux) sont indiqués pour stimuler l'ovulation en cas de troubles, tels que l'oligo-ovulation ou l'anovulation, dus par exemple à une obésité ou un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) consiste à manipuler un ovule et/ou un spermatozoïde pour favoriser l'obtention d'une grossesse **Erreur ! Signet non défini.** Il existe plusieurs méthodes : insémination intra-utérine (IIU), fécondation In Vitro (FIV), injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI), transfert d'embryons congelés (TEC). La FIV/ICSI se déroule en plusieurs étapes : la stimulation ovarienne, le déclenchement de l'ovulation qui utilise une hCG, urinaire ou recombinante, pour déclencher la maturation finale des ovocytes², le prélèvement des ovocytes, la fécondation.

Le besoin médical en hCG (hormone gonadotrophine chorionique) est actuellement couvert par une spécialité à base de choriogonadotropine alfa recombinante (OVITRELLE) et une spécialité à base de gonadotrophine chorionique urinaire (GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO).

¹ Inserm. Assistance médicale à la procréation (AMP): Des techniques pour aider les couples infertiles; 2018 [cited 2020 Apr 17]. Available from: URL: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/assistance-medicales-procreation-amp>.

² ESHRE. Guideline on Ovarian Stimulation for IVF/ICSI; 2019 [cited 2021 Jun 25]. Available from: URL: <https://www.eshre.eu/OSGuideline>.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) 5 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire, pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP) tels que la fécondation in vitro (FIV) : déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

5.1 Médicaments

NOM ([DCI]) Laboratoire	CPT* iden- tique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
OVITRELLE 250 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli ³ (choriogonadotropine alfa) Merck Europe B.V	Oui	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.	Renouvellement d'inscription : 25/01/2017	Important	ASMR IV en terme de tolérance locale par rapport à la GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO (gonadotrophine chorionique d'origine urinaire) (Avis du 5 décembre 2001)	Oui

³ OVITRELLE (choriogonadotropine alfa) fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnel dans les indications « traitement de l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital ou acquis en association avec les spécialités à base de FSH, Test de stimulation de la fonction leydigienne du testicule chez l'homme adulte et chez l'enfant pour exploration d'un trouble de la différenciation sexuelle, micropénis et hypospadias » qui a débuté le 5/03/2021 (source site ANSM consulté le 23/06/2022).

<p>GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI, 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable (gonadotrophine chorionique) ORGANON</p>	<p>« Chez la femme : en association avec les FSH ou HMG : - traitement de la stérilité par anovulation ou dysovulation, - déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées quelques heures avant la ponction. Chez l'homme : - traitement de la stérilité par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, en association avec les FSH ou HMG, - cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique, - test à l'hCG pour l'exploration de la fonction Leydigienne du testicule »</p>	<p>Renouvellement d'inscription : 17/06/2015</p>	<p>Important Insuffisant dans l'indication cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique</p>	<p>Sans objet</p>	<p>Oui pour le dosage 1500 UI</p>
--	---	--	---	-------------------	---------------------------------------

*classe pharmaco-thérapeutique

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) 5 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable sont les médicaments cités dans le tableau.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

→ Prise en charge

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

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (absence de demande)	-
Allemagne	Non (absence de demande)	-
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	Non (absence de demande)	-
Espagne	En cours	-
Italie	Non (absence de demande)	-

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) repose sur l'étude clinique 04CH/hCG02 de phase III, de non-infériorité par rapport à OVITRELLE (choriogonadotropine alfa) en termes d'efficacité clinique (nombre d'ovocytes prélevés) dans le cadre d'un protocole de fécondation in vitro (FIV)⁴.

Le laboratoire a également fourni :

- l'étude 18CH-hCG09 de phase I dont l'objectif était de comparer la biodisponibilité de la hCG après une injection unique par voie sous-cutanée de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA et d'OVITRELLE à des volontaires en bonne santé. S'agissant d'une étude de phase I, les résultats ne sont pas présentés dans le présent avis⁵.
- les données de 4 études cliniques^{6,7,8,9} réalisées avec d'autres spécialités à base d'hCG urinaire justifiant, selon le laboratoire, l'utilisation de la posologie de 5 000 UI de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA pour induire la maturation finale des ovocytes et l'ovulation et réduire le risque de syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Ces études n'étant pas spécifiques à la spécialité GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA, leurs résultats ne sont pas décrits dans le présent avis.

7.1 Efficacité

Étude de non-infériorité versus OVITRELLE (choriogonadotropine alfa)

⁴ Bellavia M, Geyter C de, Streuli I, Ibecheole V, Birkhäuser MH, Cometti BPS et al. Randomized controlled trial comparing highly purified (HP-hCG) and recombinant hCG (r-hCG) for triggering ovulation in ART. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(2):93–7.

⁵ Radicioni M, Leuratti C, Cometti B. Randomized Pharmacokinetic Study of a Highly Purified Human Chorionic Gonadotropin and of a Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Following Single Subcutaneous Administration in Healthy Women. *Clin Drug Investig* 2022 [cited 2022 Feb 9].

⁶ Driscoll GL, Tyler JP, Hangan JT, Fisher PR, Birdsall MA, Knight DC. A prospective, randomized, controlled, double-blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary HCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation. *Human reproduction (Oxford, England)* 2000; 15(6):1305–10.

⁷ International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group. Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) and urinary hCG. *Fertil. Steril.* 2001; 75(6):1111–8.

⁸ Shaltout A, Eid MS, Shohayeb A. Does triggering ovulation by 5000 IU of uHCG affect ICSI outcome? *Middle East Fertility Society Journal* 2006; 11(2):99-103.

⁹ Gunnala V, Melnick A, Irani M, Reichman D, Schattman G, Davis O et al. Sliding scale HCG trigger yields equivalent pregnancy outcomes and reduces ovarian hyperstimulation syndrome: Analysis of 10,427 IVF-ICSI cycles. *PLoS One* 2017; 12(4):e0176019.

Référence	Etude 04CH/hCG02
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00335569
Objectif principal de l'étude	Evaluer la non-infériorité en termes d'efficacité clinique (nombre d'ovocytes prélevés) par rapport à OVITRELLE (choriogonadotropine alfa) dans le cadre d'un protocole de fécondation in vitro (FIV)
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en simple aveugle (investigateur), en groupes parallèles, comparative versus OVITRELLE (choriogonadotropine alfa)
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1ère patiente incluse) : 18 août 2005 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : non disponible dans le rapport Etude conduite dans 4 centres en Suisse.
Principaux critères d'inclusion	Femmes effectuant une stimulation ovarienne pour une FIV avec ou sans injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) avec les caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> – Age supérieur ou égal à 18 ans et inférieur à 40 ans ; – Indice de masse corporelle (IMC) compris entre 18 et 30 kg/m² ; – Ayant réalisé précédemment moins de 3 cycles complets ; – Possédant ses deux ovaires ; – Ayant un cycle menstruel régulier de 25 à 35 jours ; – Dont l'infertilité est attribuable à un facteur tubaire, une endométriose de grade I ou II (grades de l'American Fertility Society), un facteur masculin ou un facteur inexplicé ; – Avec dans les 12 mois suivant le début de l'étude, une cavité utérine conforme à une fonction normale, évaluée par hystérosalpingographie ou sono-hystérogographie ou examen hystéroscopique ; – Ayant un niveau basal de FSH inférieur à 10 UI/L ; – Remplissant les critères d'administration de l'hCG (au moins 2 follicules d'un diamètre de 16 mm ou plus, avec une concentration sérique d'œstradiol acceptable) ; – Ayant un partenaire masculin dont l'analyse du sperme, effectuée au cours des 6 derniers mois, a montré des valeurs acceptables de paramètres séminaux, définis comme supérieur à 3.106 spermatozoïdes/ml ; – Pouvant recevoir 150 - 300 UI de FSH comme dose de départ de stimulation ovarienne.
Principaux critères de non-inclusion	Âge inférieur à 18 ans ou supérieur ou égal à 40 ans ; Femme avec une insuffisance ovarienne primaire ou étant connue comme « mauvaise répondeuse » (ayant nécessité plus de 300 UI de FSH comme dose de départ dans les cycles de traitement précédents ou ayant eu moins de 3 ovocytes prélevés, ou ayant une concentration sérique d'œstradiol de 3 000 pmol/L) ; Femme avec des kystes ovariens de plus 20 mm, ou une hypertrophie non due au syndrome des ovaires polykystiques ;

Référence	Etude 04CH/hCG02			
	<p>Patiente atteinte de pathologie associée à une contre-indication de grossesse ;</p> <p>Femme ayant eu un saignement depuis le début de la stimulation ;</p> <p>Femme avec un dysfonctionnement incontrôlé de la thyroïde ou des surrénales ;</p> <p>Patiente avec des néoplasies ;</p> <p>Femme ayant une altération grave des fonctions rénales et/ou hépatiques ;</p> <p>Femme ayant eu plus de 18 jours de stimulation par FSH.</p>			
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	NA			
Schéma de l'étude	<p>Evénement</p> <p>Jour de la confirmation de la désensibilisation hypophysaire (au moins 7 jours après le début de l'administration des GnRH-agonistes).</p> <p>Entre 0 et 3 jours après la confirmation de la désensibilisation</p> <p>Après 4 à 8 jours de stimulation</p> <p>Tous les 1 à 6 jours jusqu'au jour 19</p>	<p>Visite</p> <p>Visite 1</p> <p>Visite 2</p> <p>Visite 2a à 2d</p>	<p>Actions</p> <p>Visite de sélection, vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion</p> <p>Confirmation de la désensibilisation hypophysaire.</p> <p>Début de la stimulation ovarienne (J1) par FOSTIMON 150 à 300 UI/Jour</p> <p>Surveillance du cycle : évaluation de la réponse à la stimulation ovarienne</p> <p>Surveillance du cycle : évaluation de la réponse à la stimulation ovarienne</p> <p>L'examen au 19ème jour de stimulation est obligatoire si les critères pour l'injection d'hCG n'ont pas été remplis lors d'une visite précédente</p>	<p>Examens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse du sperme du conjoint, - Examen de la cavité utérine, - Recueil du consentement éclairé - Recueil des antécédents médicaux - Examen physique - Echographie transvaginale - Analyses sanguines - Statut hormonal <p>Œstradiol</p> <ul style="list-style-type: none"> - Echographie transvaginale - œstradiol

Référence	Etude 04CH/hCG02		
	Jour où les critères pour l'injection d'hCG sont remplis		Injection d'hCG Randomisation
	34 à 36 heures après l'injection d'hCG	Visite 3	Ponction ovocytaire/recueil du sperme/fécondation - Progestérone - hCG
	2 à 4 jours après la ponction ovocytaire	Visite 4	Transferts embryonnaires - Progestérone - hCG
	5 à 8 jours après l'injection d'hCG	Visite 5	- Progestérone - hCG
	15 jours après la ponction ovocytaire		Test urinaire de grossesse Test de grossesse
	2 à 3 jours après le premier test urinaire		Nouveau test urinaire de grossesse pour les patientes dont le premier test était positif. Les patientes sortent de l'essai si ce second test de grossesse est négatif Test de grossesse
	35 ± 7 jours après la ponction ovocytaire	Visite 6	Fin de l'étude : évaluation de l'état général de la patiente (Visite obligatoire même si le test de grossesse est négatif) - Examen physique - Echographie transvaginale - Analyses sanguines - Statut hormonal
Traitements étudiés	<p>Les patientes ont été randomisées (ratio de 1 pour 1) selon une liste de randomisation générée par ordinateur pour recevoir par injection sous-cutanée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit 10 000 UI de hCG-IBSA ; - Soit 250 µg (équivalent de 6 500 UI) de OVITRELLE (choriogonadotrofine alfa). <p>Les numéros de randomisation ont été attribués chronologiquement avant le début du traitement à partir d'une liste de randomisation.</p> <p>L'étude a été menée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En ouvert pour le patient et le personnel hospitalier désigné (infirmières de l'étude) gérant le traitement ; - En aveugle pour les investigateurs. <p>Aucune thérapie concomitante n'était autorisée, sauf si elle faisait partie de la procédure standard du traitement de FIV ou d'un traitement à long terme et si elle était considérée comme n'interférant pas avec les médicaments de l'étude.</p>		
Critère de jugement principal	<p>Nombre total d'ovocytes prélevés par patiente ayant reçu une injection sous-cutanée de hCG.</p> <p>Évalué sur la population per protocole (PP), qui, dans cette étude, correspondait à la population en intention de traiter (ITT).</p>		

Référence	Etude 04CH/hCG02
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nombre de patientes ayant reçu une injection d'hCG et ayant eu au moins un ovocyte prélevé ; – Nombre d'ovocytes fécondés ou zygote ou 2 pronuclei ; – Nombre d'embryons clivés à J2 ; – Taux d'implantation par embryon transféré ; – Concentrations en progestérone et en hCG dans le sérum : a) le jour de prélèvement des ovocytes, b) le jour du transfert de l'embryon et c) entre 5 et 8 jours après l'injection de hCG ; – Taux d'implantation ; – Taux de grossesse clinique. <p>Critères de jugement secondaires de suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Taux d'accouchement et taux de naissance vivante par ovocyte prélevé et par embryon transféré ; – Devenir des grossesses. <p>Critères de tolérance :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tolérance au point d'injection ; – Score de bien-être général de la patiente ; – Survenue d'événements indésirables ; – Survenue d'événements indésirables graves ; – Survenue de syndromes d'hyperstimulation ovarienne modéré ou sévère.
Taille de l'échantillon	<p>La non-infériorité, calculée à l'aide du test de Sasubuchi t, a été définie par le rapport entre nombre moyen d'ovocytes ponctionnés (critère de jugement principal) dans le groupe hCG-IBSA et le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés dans le groupe OVITRELLE, ce rapport devant être supérieur à 0,80 et inférieur à 1,20.</p> <p>En considérant un risque α de 0,05, un risque β de 0,20, un coefficient de variation de 0.40 pour le comparateur (OVITRELLE), ainsi qu'un rapport attendu de 1 entre nombre moyen d'ovocytes ponctionnés dans le groupe hCG-IBSA et le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés dans le groupe OVITRELLE, il a été calculé que 144 patientes (72 par groupe) devaient être incluses dans l'étude pour rejeter l'hypothèse nulle de non-infériorité entre hCG-IBSA et OVITRELLE.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse du critère de jugement principal</p> <p>L'analyse unidirectionnelle de la variance a été effectuée pour calculer l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les deux traitements.</p> <p>Les 20 % du nombre moyen d'ovocytes ponctionnés du groupe OVITRELLE ont été utilisés pour fixer les limites de non-infériorité.</p> <p>Le rapport entre nombre moyen d'ovocytes ponctionnés dans le groupe hCG-IBSA et le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés dans le groupe OVITRELLE, a été analysé en utilisant le test t de Sasabuchi avec un seuil de significativité à 0,05.</p> <p>Une analyse multivariée de la variance a été utilisée pour calculer l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes de traitement en</p>

Référence	Etude 04CH/hCG02
	<p>utilisant comme covariables l'âge des femmes, l'IMC, le diagnostic de stérilité et le centre d'investigation.</p> <p>Analyse des critères de jugement secondaires et de tolérance</p> <p>Les différences entre les deux groupes de traitement ont été considérées comme statistiquement significatives si la valeur p du test était inférieure à 0,05 (test bilatéral).</p> <p>Populations d'analyse</p> <p>Dans cette étude, les populations en intention de traiter (ITT) et per protocole (PP), étaient identiques puisque toutes les patientes ayant reçu l'injection de hCG ont également eu une ponction ovocytaire. Une seule déviation majeure au protocole a été rapportée (patiente anovulatoire dans le groupe OVITRELLE). Comme un nombre important d'ovocytes a pu être ponctionné chez cette patiente, elle n'a pas été exclue de la population PP.</p>

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 163 patientes ont été sélectionnées et 161 ont été incluses. Un total de 147 patientes a été randomisé car 14 d'entre elles sont sorties d'études pendant la phase de stimulation ovarienne par FSH : 10 patientes avaient une trop faible réponse à la stimulation ovarienne, 2 patientes avaient un risque élevé de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, pour 2 patientes, le traitement de l'étude n'a pas été fourni dans les temps.

Un total de 72 patientes a été randomisé dans le groupe hCG-IBSA et 75 patientes dans le groupe OVITRELLE.

Un total de 4 patientes du groupe hCG-IBSA et 5 patientes du groupe OVITRELLE n'ont pas eu de transfert d'embryon :

- Groupe hCG-IBSA : 3 patientes n'avaient pas obtenu d'embryon (échec de la fécondation), 1 patiente en raison d'un risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Groupe OVITRELLE : 2 patientes n'avaient pas obtenu d'embryon (échec de la fécondation), 2 patientes en raison d'un risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, 1 patiente car ses embryons étaient polyploïdes.

Un total de 68 patientes du groupe hCG-IBSA et 70 patientes du groupe OVITRELLE ont terminé l'étude en ayant eu un transfert d'embryons et en ayant réalisé le test urinaire de grossesse.

Un total de 138 transferts d'embryons a été effectué, 68 dans le groupe hCG-IBSA et 70 dans le groupe OVITRELLE.

Un total de 44 tests urinaires de grossesse a été positif, 24 dans le groupe IBSA-hCG et 20 dans le groupe OVITRELLE. Parmi les patientes ayant un test positif de grossesse, une seule, dans le groupe hCG-IBSA, n'avait pas de sac gestationnel lors de l'examen échographique.

Un total de 43 grossesses cliniques a donc été constaté, 23 dans le groupe IBSA-hCG et 20 dans le groupe OVITRELLE.

Une seule déviation majeure du protocole a été observée (patiente anovulatoire dans le groupe hCG). Cependant, comme le nombre d'ovocytes ponctionnés chez cette patiente s'est révélé correct, elle n'a été exclue de la population PP qui est donc identique à la population en ITT.

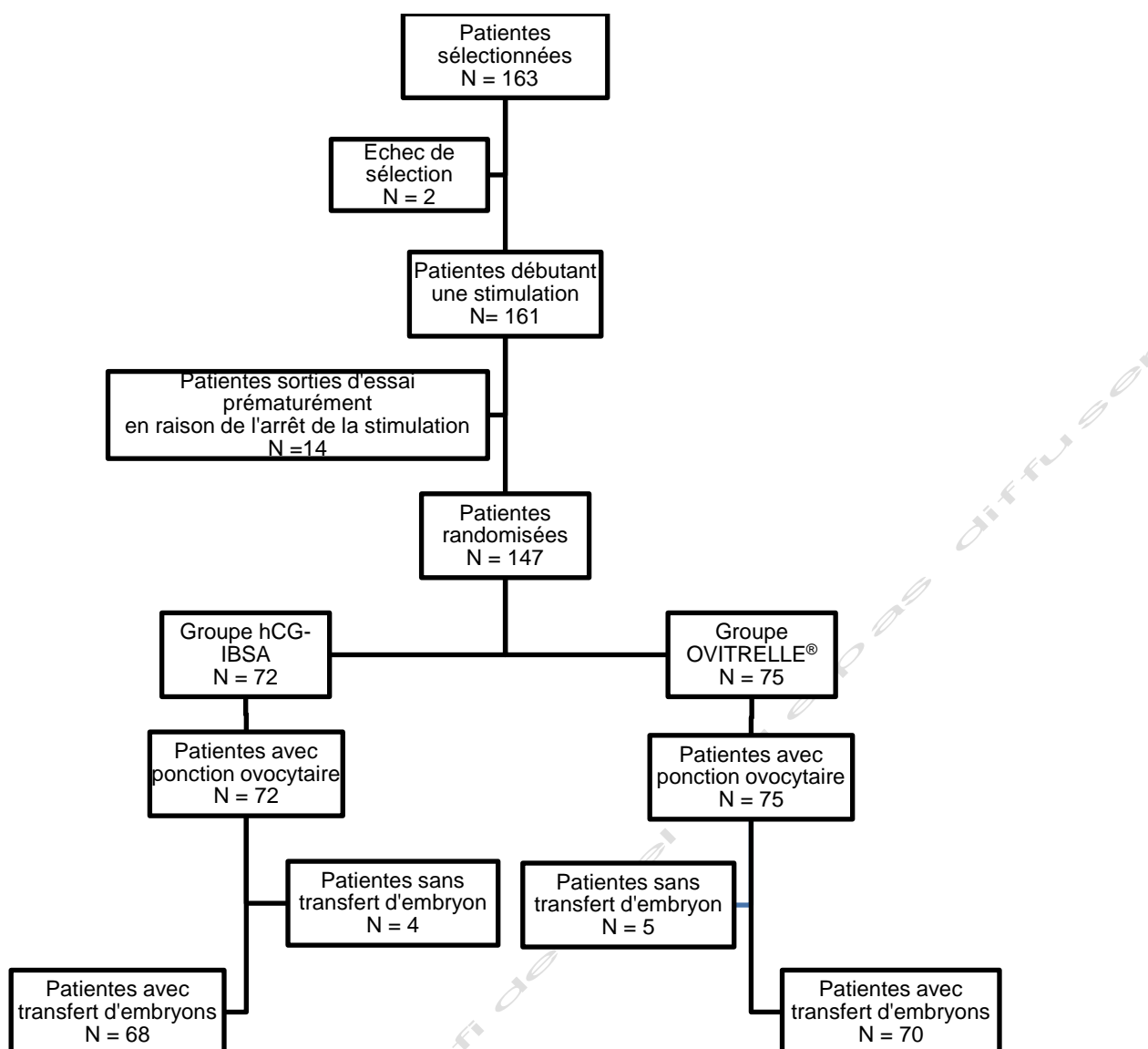


Figure 1 : Flow-chart étude 04CH/hCG02 (disposition des patientes)

→ Principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patientes à l'inclusion figurent dans le tableau ci-après.

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes et de la maladie à l'inclusion

	hCG-IBSA N = 72	OVITRELLE N = 75
Age (années)		
Moyenne (écart type)	33,2 (4,6)	32,9 (3,7)
- Age inférieur à 30 ans – Nombre (%)	17 (23,6)	14 (18,7)
- Age compris entre 30 et 34 ans – Nombre (%)	24 (33,3)	39 (52,0)
- Age compris entre 35 et 39 ans – Nombre (%)	31 (43,1)	22 (29,3)
Indice de masse corporelle (Kg/m²)		
Moyenne (écart type)	23,3 (3,2)	22,9 (3,0)

Durée de l'infertilité (années)		
Moyenne (écart type)	4,6 (3,2)	4,0 (2,0)
Patientes ayant déjà eu une grossesse (total)		
Nombre (%)	33 (45,8)	29 (38,7)
Patientes ayant déjà eu une grossesse spontanée		
Nombre (%)	25 (75,8)	23 (76,7)
Patientes ayant déjà eu une grossesse induite		
Nombre (%)	11 (33,3)	7 (23,3)
Patientes ayant déjà eu une fécondation in vitro (total)		
Nombre (%)	17 (23,6)	21 (28,0)
Patientes ayant déjà eu une insémination intra-utérine (total)		
Nombre (%)	26 (36,1)	26 (34,7)
Patientes ayant une ovulation normale		
Nombre (%)	72 (100)	72 (98,7)
Trompes		
- Perméables - Nombre (%)	30 (58,8)	36 (61,0)
- Endommagées - Nombre (%)	11 (21,6)	10 (17,0)
- Bouchées - Nombre (%)	10 (19,6)	13 (22,0)
Patientes avec un utérus normal		
Nombre (%)	70 (98,6)	71 (96,0)

→ Critère de jugement principal (évalué par investigateurs), population per protocole

La hCG-IBSA était non-inférieure à OVITRELLE en termes de nombre total d'ovocytes prélevés, avec un nombre moyen d'ovocytes recueillis (moyenne ± écart type) de :

- 13,3 ± 6,8 dans le groupe hCG-IBSA ;
- 12,5 ± 5,8 dans le groupe OVITRELLE.

Soit une différence moyenne de +0,8 entre le nombre moyen d'ovocytes collectés dans le groupe hCG-IBSA par rapport à ceux collectés dans le groupe OVITRELLE, IC 95% [-1,34 ; +2,77]. La différence cliniquement significative prédéfinie comme ± 20% du résultat du groupe OVITRELLE (12,5 ± 5,8), permettait d'obtenir une limite inférieure de non-infériorité de -2,51. La limite inférieure de l'IC 95% de -1,34 était supérieure à la limite inférieure de non-infériorité de -2,51.

→ Critères de jugement secondaires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats purement exploratoires sur ces critères ne sont pas présentés.

7.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude de phase III de non-infériorité versus OVITRELLE (choriogonadotropine alfa) dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Étude de non-infériorité versus OVITRELLE (choriogonadotropine alfa)

La proportion de patientes rapportant au moins un évènement indésirable a été de 11,1 % des patientes du groupe hCG-IBSA versus 18,7 % des patientes du groupe OVITRELLE (choriogonadotropine alfa).

Dans le groupe hCG-IBSA, 6 EI ont été considérés comme non liés au traitement : fièvre (1 patiente), douleur rénale (1 patiente), douleur abdominale (1 patiente), distension abdominale (1 patiente), arthralgie (1 patiente), rhinite (1 patiente).

Un total de 5 EI a été considéré comme liés au traitement par hCG-IBSA : douleur abdominale (2 patientes), vomissements (1 patiente), SHO (2 patientes). Parmi ceux-ci, seuls les deux cas de SHO ont été considérés comme des évènements indésirables graves.

Dans le groupe OVITRELLE, 9 EI ont été considérés comme non liés au traitement : syncope (1 patiente), malaise (1 patiente), avortement (1 patiente), distension abdominale (1 patiente), douleur dorsale (1 patiente), œdème circumoral (1 patiente), hémorragie vaginale (1 patiente), douleur (1 patiente) et céphalée (1 patiente).

Un total de 8 EI a été considéré comme liés au traitement par OVITRELLE : SHO (3 patientes), gêne abdominale (1 patiente), distension abdominale (2 patientes), flatulence (1 patiente) et diarrhée (1 patiente). Les trois SHO et l'avortement ont été considérés comme des évènements indésirables graves.

Aucun effet indésirable faisant référence à des réactions locales n'a été rapporté après l'injection de hCG-IBSA ou d'OVITRELLE.

Au total, 20 évènements indésirables liés à la grossesse et à l'état du nouveau-né ont été rapportés : 9 dans le groupe hCG-IBSA et 11 dans le groupe OVITRELLE.

Ils comprenaient des fausses couches (3 patientes du groupe hCG-IBSA et 2 du groupe OVITRELLE), une malformation fœtale (trisomie 21 dans le groupe OVITRELLE), une rupture prématurée des membranes et un accouchement prématuré (3 patientes du groupe hCG-IBSA et 2 du groupe OVITRELLE), menace de naissance prématurée (1 patiente dans le groupe OVITRELLE), hémorragie au premier trimestre (1 patiente dans le groupe OVITRELLE), hémorragie au premier trimestre et syndrome de l'artère ombilicale singulière (1 patiente dans le groupe HCG-IBSA), diabète gestationnel (1 patiente dans chaque groupe), 2 présentations par le siège suivies d'une césarienne (dans le groupe OVITRELLE) et 2 grossesses gémellaires nécessitant une césarienne (1 patiente dans chaque groupe).

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

Le résumé des risques du PGR de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) (version 1.1 du 15/06/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Sans objet
Risques importants potentiels	– Sans objet
Informations manquantes	– Utilisation chez la femme de plus de 40 ans

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.3.4 Données issues du RCP

« GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA peut provoquer des réactions au site d'injection qui sont généralement légères et transitoires. L'effet indésirable le plus grave est le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) qui, dans la plupart des cas, peut être correctement pris en charge s'il est diagnostiqué et traité rapidement. »

7.3.5 Autres informations

Sans objet.

7.4 Données d'utilisation

Sans objet.

7.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) repose sur une étude clinique de phase III, de non-infériorité par rapport à l'hormone d'origine recombinante OVITRELLE (choriogonadotropine alfa) en termes d'efficacité clinique (nombre d'ovocytes prélevés) dans le cadre d'un protocole de fécondation in vitro (FIV)⁴.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Un total de 72 patientes a été randomisé dans le groupe hCG-IBSA et 75 patientes dans le groupe OVITRELLE pour recevoir par injection sous-cutanée soit 10 000 UI de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique), soit 250 µg (équivalent de 6 500 UI) de OVITRELLE (choriogonadotropine alfa).

La non-infériorité de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) a été démontrée par rapport à OVITRELLE (choriogonadotropine alfa) en termes de nombre total d'ovocytes prélevés, avec un nombre moyen d'ovocytes recueillis (moyenne ± écart type) de :

- 13,3 ± 6,8 dans le groupe GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) ;
- 12,5 ± 5,8 dans le groupe OVITRELLE (choriogonadotropine alfa).

Soit une différence moyenne de +0,8 entre le nombre moyen d'ovocytes collectés dans le groupe GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) par rapport à ceux collectés dans le groupe OVITRELLE (choriogonadotropine alfa), IC 95% [-1,34 ; +2,77]. La limite inférieure de l'IC 95% de -1,34 était supérieure à la limite inférieure de non-infériorité de -2,51.

→ Tolérance

La proportion de patientes rapportant au moins un évènement indésirable a été de 11,1 % des patientes du groupe GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) versus 18,7 % des patientes du groupe OVITRELLE (choriogonadotropine alfa).

Dans le groupe GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique), 5 EI ont été considéré comme liés au traitement : douleur abdominale (2 patientes), vomissements (1 patiente), SHO (2 patientes). Parmi ceux-ci, seuls les deux cas de SHO ont été considérés comme des évènements indésirables graves.

Dans le groupe OVITRELLE (choriogonadotropine alfa), 8 EI ont été considérés comme liés au traitement : SHO (3 patientes), gêne abdominale (1 patiente), distension abdominale (2 patientes), flatulence (1 patiente) et diarrhée (1 patiente). Les trois SHO et l'avortement ont été considérés comme des évènements indésirables graves.

Il n'a pas été mis en évidence de signal particulier de tolérance avec GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) par rapport à OVITRELLE (choriogonadotropine alfa) dans l'étude de phase III.

→ Discussion

La spécialité GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) utilisée à la posologie de 10 000 UI, s'est montrée non inférieure à 250 µg (équivalent de 6 500 UI) de choriogonadotropine alfa recombinante (OVITRELLE) en termes de nombre total d'ovocytes prélevés, sans autre avantage mis en évidence.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles (étude de non-infériorité), il n'est pas attendu d'impact de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

En conséquence, GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical couvert identifié.

Il n'a pas été fourni de données relatives à un éventuel impact sur l'organisation des soins de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique).

7.6 Programme d'études

Sans objet.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

8.1 Induction d'ovulation

Le citrate de clomifène est préconisé en première intention dans les anovulations avec test à la progestérone positif sans dépasser 6 cycles pour des raisons d'efficacité et de sécurité, ainsi que dans le syndrome des ovaires polykystiques après la mise en place des règles hygiéno-diététiques¹⁰. Il est recommandé d'utiliser la pompe à GnRH en première intention dans les anovulations d'origine

¹⁰ CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. La prise en charge du couple infertile. 10/12/2010

hypothalamique. Les gonadotrophines sont indiquées en cas d'échec du citrate de clomifène, de la pompe à GnRH et en première intention dans l'infertilité inexpiquée.

L'hCG permet de déclencher l'ovulation et la lutéinisation chez les patientes anovulatoires ou oligo-anovulatoires après une stimulation du développement des follicules.

8.2 Assistance médicale à la procréation

Pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP), tels que la fécondation *in vitro* (FIV), l'hCG est utilisée pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire. La FIV se déroule en plusieurs étapes :

- la stimulation ovarienne ;
- le déclenchement de l'ovulation qui utilise une gonadotrophine chorionique humaine hCG (urinaire ou recombinante) pour déclencher la maturation finale des ovocytes² ;
- le prélèvement des ovocytes ;
- la fécondation.

L'hyperstimulation ovarienne contrôlée consiste à stimuler les follicules par un traitement hormonal par gonadotrophine.

La décision sur le moment du déclenchement est multifactorielle, en tenant compte de la taille des follicules, des dosages hormonaux le jour du déclenchement, de la durée de la stimulation, du fardeau du patient, de l'expérience des cycles précédents et des facteurs organisationnels pour le centre.

Le plus souvent, la maturation finale des ovocytes est déclenchée pour des tailles de plusieurs follicules principaux comprises entre 16 et 22 mm².

Au cours des dernières décennies, l'hCG a été utilisée comme un analogue thérapeutique de la LH dans l'induction de la maturation folliculaire et de l'ovulation à mi-cycle chez les femmes ayant une stimulation ovarienne¹¹.

Une méta-analyse n'a pas mis en évidence de différence dans le taux de naissance vivante/grossesse continue, ni dans le nombre d'ovocytes entre l'hCG recombinante et urinaire lorsqu'elle est utilisée pour déclencher la maturation finale des ovocytes¹².

Place de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) dans la stratégie thérapeutique :

La spécialité GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) est une alternative thérapeutique supplémentaire :

- chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire,
- pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP) tels que la fécondation *in vitro* (FIV) : déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

¹¹ Mizrachi Y, Horowitz E, Farhi J, Levran D, Raziel A, Weissman A. Human chorionic gonadotropin serum levels following ovulation triggering and IVF cycle outcome. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2018; 35(5):891–7.

¹² 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 Syst Rev* 2016; 4:CD003719.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire

- L'infertilité ne présente pas de caractère de gravité mais altère profondément la qualité de vie des couples.
- La spécialité GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) est important.
- Il existe des alternatives.
- La spécialité GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) est une alternative thérapeutique supplémentaire chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin couvert :
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité dans l'étude de phase III ayant démontré la non-infériorité de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) versus OVITRELLE (choriogonadotropine alfa) en termes d'efficacité clinique (nombre d'ovocytes prélevés) dans le cadre d'un protocole de fécondation in vitro (FIV) et de l'absence de données de qualité de vie,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins, en l'absence de données fournies,
- de l'absence d'impact attendu sur le parcours de soins ou de vie, en l'absence de données fournies,

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) 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 l'indication et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 100 %

9.1.2 Pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP) tels que la fécondation in vitro (FIV) : déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire

- L'infertilité ne présente pas de caractère de gravité mais altère profondément la qualité de vie des couples.
- La spécialité GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) est important.
- Il existe des alternatives.
- La spécialité GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) est une alternative thérapeutique supplémentaire pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP) tels que la fécondation in vitro (FIV) : déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin couvert :
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité dans l'étude de phase III ayant démontré la non-infériorité de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) versus OVITRELLE (choriogonadotropine alfa) en termes d'efficacité clinique (nombre d'ovocytes prélevés) dans le cadre d'un protocole de fécondation in vitro (FIV) et de l'absence de données de qualité de vie,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins, en l'absence de données fournies,
- de l'absence d'impact attendu sur le parcours de soins ou de vie, en l'absence de données fournies,

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) 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 l'indication et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 100 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une non-infériorité en termes d'efficacité clinique (nombre d'ovocytes prélevés) de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) par rapport à un comparateur cliniquement pertinent, la choriogonadotropine alfa d'origine recombinante (OVITRELLE), dans le cadre d'un protocole de fécondation in vitro (FIV),
- de l'absence de signal de tolérance avec GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique),

la Commission considère que GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus la choriogonadotropine alfa recombinante (OVITRELLE) chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire et pour les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP) tels que la fécondation in vitro (FIV) : déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

9.3 Population cible

La population cible de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) correspond aux patientes anovulatoires ou oligo-ovulatoires, pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire et aux patientes incluses dans les programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP) tels que la fécondation in vitro (FIV) pour le déclenchement de la maturation folliculaire finale et lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

Patientes anovulatoires ou oligo-ovulatoires

Environ 60 000 couples consultent chaque année pour des problèmes de stérilité¹³. On considère qu'environ 20 % des infertilités 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 cycles¹⁴. La population cible de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) dans cette indication est estimée à 8 400 femmes par an.

Programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP)

En 2019, 157 593 tentatives d'assistance médicale à la procréation ont été recensées¹⁵. Les ponctions d'ovocytes en vue de ces tentatives d'AMP ont concerné près de 51 000 femmes.

Estimation

La population cible de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA (gonadotrophine chorionique) est estimée à un maximum de 59 400 patientes.

¹³ Thonneau P, Patureau J, Moysse 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.

¹⁴ Nafee T. et al. Induction of ovulation. Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine. 2014; 24:4.

¹⁵ Agence de la Biomédecine. Rapport médical et scientifique 2020: Activité d'assistance médicale à la procréation 2019 [cited 2021 Oct 20]. Available from: URL: <https://rams.agence-biomedecine.fr/assistance-medicale-la-procreation>.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

Document confidentiel - Ne pas diffuser

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 31 mars 2022. Date d'examen et d'adoption : 6 juillet 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA 5 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable Boite de 1 flacon en verre – 1 seringue préremplie de 1 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 302 293 9 2)
Demandeur	IBSA Pharma S.A.S.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 06/05/2021 (procédure décentralisée) Date des rectificatifs et teneur : 18/10/2021 (changement de dénomination)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou gynécologie-obstétrique et/ou endocrinologie et métabolisme.
Code ATC	G03GA01 Gonadotrophines

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