

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 décembre 2014

BEMFOLA 75 UI/0,125 ml, solution injectable

B/1 stylo prérempli monodose (34009 279 390 9 9)

BEMFOLA 150 UI/0,250 ml, solution injectable

B/1 stylo prérempli monodose (34009 279 391 5 0)

BEMFOLA 225 UI/0,375 ml, solution injectable

B/1 stylo prérempli monodose (34009 279 392 1 1)

BEMFOLA 300 UI/0,500 ml, solution injectable

B/1 stylo prérempli monodose (34009 279 393 8 9)

BEMFOLA 450 UI/0,750 ml, solution injectable

B/1 stylo prérempli monodose (34009 279 394 4 0)

Laboratoires MAJORELLE

DCI	Follitropine Alfa
Code ATC (2013)	G03GA05 (Stimulant de l'ovulation - Gonadotropine)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Chez les femmes adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anovulation (y compris maladie des ovaires polykystiques, 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 choriogonadotropine humaine (hCG). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	27 mars 2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme ou en urologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Classification ATC	2013	
	G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
	G03	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
	G03G	Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation
	G03GA	Gonadotrophines
	G03GA05	Follitropine Alfa

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'un biosimilaire de GONAL-F, follitropine alfa recombinante en solution injectable (stylo prérempli). Ce biosimilaire a les mêmes indications que son médicament biologique de référence.

Le dossier déposé par le laboratoire repose sur une étude clinique portant sur une des quatre indications de BEMFOLA : la stimulation de la croissance folliculaire multiple, chez les patientes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP).

En effet, d'après les recommandations de l'EMA pour le développement des produits biosimilaires contenant l'hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (r-hFSH)¹, le modèle de comparaison suffisant pour démontrer la comparabilité clinique avec le produit de référence est une étude portant sur cette indication, plus précisément sur le premier cycle de stimulation.

Des différences galéniques existent entre les deux produits; toutes les présentations de BEMFOLA sont dans un stylo prérempli à usage unique (comportant un système empêchant la recharge) alors que le médicament de référence (GONAL-F) est un produit multi-usage.

¹ EMA [Internet]. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH) [Mis à jour le 21/02/2013 ; cité le 29/10/2014]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139624.pdf

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Chez les femmes adultes

- Anovulation (y compris maladie des ovaires polykystiques, 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.

Chez les hommes adultes

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

04 POSOLOGIE

« Les doses recommandées pour follitropine alfa correspondent à celles utilisées avec la FSH urinaire.

L'évaluation clinique de follitropine alfa montre que les doses quotidiennes, les schémas thérapeutiques et la surveillance du traitement ne doivent pas être différents de ceux utilisés couramment pour les médicaments contenant de la FSH urinaire. Il est conseillé de se conformer aux doses initiales recommandées, indiquées ci-dessous. Des études cliniques comparatives ont montré qu'en moyenne, avec follitropine alfa, les patients ont besoin d'une dose totale inférieure et d'une durée de traitement plus courte qu'avec la FSH urinaire. Par conséquent, il est recommandé d'administrer une dose totale de follitropine alfa inférieure à celle généralement utilisée avec la FSH urinaire, afin non seulement d'optimiser le développement folliculaire mais aussi de limiter au maximum le risque de survenue d'une hyperstimulation ovarienne (voir rubrique 5.1).

Patientes anovulatoires (y compris syndrome des ovaires polykystiques)

BEMFOLA peut être administré en injections quotidiennes. Chez les femmes réglées, le traitement doit commencer dans les 7 premiers jours du cycle menstruel. Un traitement standard commence avec 75 à 150 UI de FSH par jour et est augmenté de préférence de 37,5 ou 75 UI, à 7 ou de préférence à 14 jours d'intervalle, si nécessaire, afin d'obtenir une réponse adéquate mais non excessive. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et/ou la sécrétion estrogénique.

La dose quotidienne maximale de FSH ne doit, en général, pas dépasser 225 UI. Si une patiente n'a pas de réponse adéquate après 4 semaines de traitement, ce cycle devra être abandonné et, après une évaluation supplémentaire, la patiente pourra recommencer un traitement avec une dose initiale plus élevée que dans le cycle abandonné. Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de choriogonadotropine alfa humaine recombinante (r-hCG) ou de 5000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de follitropine alfa. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une insémination intra-utérine (IIU) peut être pratiquée. Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée (voir rubrique 4.4). Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant à une posologie inférieure à celle du cycle abandonné.

Patientes entreprenant une stimulation ovarienne en vue d'obtenir une croissance folliculaire multiple avant une fécondation in vitro ou d'autres techniques d'assistance médicale à la procréation.

Le schéma thérapeutique destiné à provoquer une superovulation comprend l'administration de 150 à 225 UI de follitropine alfa par jour, en commençant le 2ème ou 3ème jour du cycle. Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate (déterminée par le contrôle des taux plasmatiques d'estrogènes et/ou un examen échographique) en ajustant la posologie en fonction de la réponse de la patiente (habituellement pas au delà de 450 UI/jour). En général, un développement folliculaire adéquat est obtenu en moyenne vers le dixième jour de traitement (de 5 à 20 jours).

Une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5000 UI à 10 000 UI maximum d'hCG est administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de follitropine alfa pour induire la maturation folliculaire finale.

La désensibilisation avec un agoniste ou un antagoniste de la « Gonadotropin-Releasing Hormone » (GnRH) est maintenant fréquemment utilisée pour supprimer le pic de LH endogène et contrôler la sécrétion basale de LH. Dans un schéma thérapeutique courant, on commence l'administration de follitropine alfa environ 2 semaines après le début du traitement par l'agoniste, les deux traitements étant poursuivis jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate. Par exemple, on administrera après 2 semaines de traitement par l'agoniste, 150 à 225 UI de follitropine alfa durant les 7 premiers jours. La dose sera ensuite adaptée en fonction de la réponse ovarienne.

L'expérience de la FIV montre qu'en général les taux de succès du traitement restent stables au cours des 4 premières tentatives et diminuent graduellement par la suite.

Patientes anovulatoires en raison d'un déficit sévère en LH et en FSH.

Chez les femmes présentant un déficit en LH et en FSH (hypogonadisme hypogonadotrophique), l'objectif du traitement par follitropine alfa en association avec la lutropine alfa est de développer un seul follicule de de Graaf mature, à partir duquel l'ovule sera libéré après administration de choriogonadotropine humaine (hCG). Follitropine alfa doit être administrée en injections quotidiennes, en même temps que la lutropine alfa. Ces patientes étant aménorrhéiques et présentant une faible sécrétion endogène d'estrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle. Le traitement recommandé commence par 75 UI de lutropine alfa par jour, avec 75 à 150 UI de FSH. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, celle-ci étant déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et la sécrétion estrogénique.

Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il est préférable d'ajuster la dose à intervalles de 7 ou 14 jours et par paliers de 37,5 ou 75 UI. Il peut être justifié au cours d'un cycle de prolonger la stimulation jusqu'à 5 semaines.

Quand une réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes de r-hCG ou de 5000 UI à 10 000 UI d'hCG devra être administrée 24 à 48 heures après les dernières injections de follitropine alfa et de lutropine alfa. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'administration d'hCG. Alternativement, une IUI peut être pratiquée.

Un soutien de phase lutéale peut être envisagé ; en effet, le manque de substances à activité lutéotrope (LH/hCG) après l'ovulation peut entraîner une insuffisance qualitative du corps jaune.

Si une réponse excessive est obtenue, le traitement devra être arrêté et l'hCG ne devra pas être administrée. Le traitement devra reprendre lors du cycle suivant, à une posologie de FSH inférieure à celle du cycle abandonné.

Hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique

BEMFOLA doit être administré à une posologie de 150 UI, 3 fois par semaine, en association avec l'hCG, pendant 4 mois minimum. Si, après cette période, le patient n'a pas répondu au traitement combiné, celui-ci pourra être prolongé ; l'expérience clinique actuelle montre qu'il peut être nécessaire de traiter pendant au moins 18 mois pour établir une spermatogenèse.

Populations particulières

Population âgée

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de follitropine alfa dans la population âgée. La sécurité et l'efficacité de follitropine alfa chez les patients âgés n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale ou hépatique

La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de follitropine alfa n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de follitropine alfa dans la population pédiatrique. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En tant que produit biosimilaire, BEMFOLA répond au même besoin thérapeutique que le produit de référence GONAL-F.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit l'infertilité comme « une maladie du système reproducteur consistant en l'échec à obtenir une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés ». L'infertilité peut être primaire, chez les personnes n'ayant jamais engendré d'enfant, ou secondaire, lorsque la personne a réussi à procréer auparavant².

D'après une étude de l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France (Obseff), réalisée en 2007-2008, incluant un échantillon aléatoire transversal de 867 femmes âgées de 18 à 44 ans le taux d'infécondité involontaire après 12 mois sans contraception était de 24%. Néanmoins, après 12 mois supplémentaires ce taux peut se réduire jusqu'à 11%³.

L'anovulation est une des causes de l'infertilité les plus courantes. Elle peut être associée à une aménorrhée primaire (hypogonadisme hypergonadotrophique et hypogonadotropisme hypogonadotrophique) à une aménorrhée secondaire (absence de règles pendant plus de 6 mois chez une femme qui a déjà ses règles), ou à une oligoménorrhée (dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien). Cette dernière est la cause plus fréquente de stérilité.

Le traitement de l'infertilité par anovulation, une fois le diagnostic établi, repose sur l'utilisation des inducteurs de l'ovulation, dont la follitropine, avec ou sans assistance médicale à la procréation (AMP) : fécondation in vitro (FIV), transfert intratubaire de gamètes (TITG), transfert intratubaire de zygotes (TITZ).

² Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., de Mouzon, J., Ishihara, O., Mansour, R., Nygren, K., Sullivan, E. & Vanderpoel, S. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. [Mis à jour le 05/11/2009; cité le 06/10/2014] Disponible en : http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology2.pdf.

³ Salma R., Ducot B., Keiding N., Blondel B., Bouyer J. La fertilité des couples en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2012 ; 7 : 8-9.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs pertinents de BEMFOLA sont les spécialités à base de follitropine d'une part. D'autre part, les spécialités ayant des indications communes avec BEMFOLA.

Spécialité	Indication	SMR	Prise en charge
GONAL-F (Follitropine alfa Recombinante) <i>Merck Serono</i>	<p>Chez les femmes adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> Anovulation (y compris maladie des ovaires polykystiques, 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). 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. <p>Chez les hommes adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> GONAL-f est indiquée pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotropine humaine (hCG). 	Important 15/10/2014 (RI)	Oui
PUREGON (Follitropine bêta recombinante) <i>Merck Sharp & Dohme</i>	<p>Chez les femmes adultes:</p> <p>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 in vitro 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 	Important 07/04/2010 (RI)	Oui
FOSTIMONKIT (Urofollitropine urinaire) 300 UI/ml <i>Genevrier SA</i>	<p>Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par citrate de clomifène.</p> <p>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).</p>	Important 16/10/2013 (RI)	Oui

<p>MENOPUR (Ménotropine urinaire) Ferring SAS</p>	<p>Chez la femme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement de la stérilité, dans les cas où l'anovulation est la seule cause de stérilité : <ul style="list-style-type: none"> • Anovulations d'origine hypothalamo-hypophysaire; • Dysovulation • Induction de l'ovulation dans le cadre de la procréation médicalement assistée (FIV, GIFT.) ; • Stérilité par insuffisance de production de glaire. <p>Chez l'homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • En association avec l'hCG, traitement de la stérilité par déficience de la spermatogenèse, en particulier en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope. 	<p>Important 16/10/2013 (RI)</p>	<p>Oui</p>
<p>ELONVA (corifollitropine alfa) MSD France</p>	<p>Elonva est indiqué dans la stimulation ovarienne contrôlée (SOC) en association avec un antagoniste de la <i>Gonadotrophin Releasing Hormone</i> (GnRH) pour induire le développement de follicules multiples chez les femmes traitées dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP).</p>	<p>Important 22/09/2010</p>	<p>Oui</p>
<p>CLOMID Sanofi Aventis</p> <p>PERGOTIME Merck Santé</p> <p>(Clomifène Citrate)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle : <ul style="list-style-type: none"> ○ Stérilité par anovulation ○ Stérilité par dysovulation : <ul style="list-style-type: none"> ○ "corps jaune inadéquat" ○ phase lutéale courte ○ syndrome des ovaires polykystiques. • Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique: <ul style="list-style-type: none"> ○ dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire ○ dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale (après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal). • Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV). 	<p>Important 05/03/2014 (RI)</p>	<p>Oui</p>

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

► Conclusion

BEMFOLA étant un produit biosimilaire, le produit de référence GONAL-F est un comparateur cliniquement pertinent.

Les autres comparateurs cités sont cliniquement pertinents pour les indications qu'ils partagent avec BEMFOLA.

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

Le comparateur le plus pertinent est le produit de référence GONAL-F.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Danemark	Oui (04/04/2014)	AMM
Norvège	Oui (20/06/2014)	AMM
Suède	Oui (20/06/2014)	AMM
Allemagne	Oui (01/04/2014)	AMM

L'évaluation de BEMFOLA est en cours (à la date de cet avis) en Finlande, Royaume Uni, Espagne et Belgique.

La FDA a demandé la réalisation d'un essai supplémentaire de phase III dont le critère de jugement principal est la présence de grossesse clinique à six semaines suivant le transfert d'embryon. (FIN3002 cf. 7.4. étude en cours) en vue de l'octroi d'une AMM à BEMFOLA.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'une étude de pharmacocinétique ayant comparé GONAL-F et BEMFOLA (FIN 1001) et de l'étude de suivi (FIN 3001 addendum) ont été extraites de l'EPAR⁴ de BEMFOLA (elles n'ont pas été déposées par la firme).

Le laboratoire a déposé les résultats d'un essai clinique d'équivalence entre BEMFOLA et GONAL-F (FIN 3001 Addendum 2⁵) dans la stimulation de la croissance folliculaire multiple dans le cadre de l'AMP ainsi que ceux de l'étude d'extension (FIN 3001 Addendum 1).

08.1 Efficacité

8.1.1 Pharmacocinétique - Etude FIN1001

L'étude FIN1001 de phase I a démontré l'équivalence pharmacocinétique de BEMFOLA et de GONAL-F chez des femmes en bonne santé.

Cette étude a été réalisée entre novembre 2010 et décembre 2011

- **Objectifs et méthode :**

Cette étude comparative de phase I en cross-over et en dose unique, avait pour objectif principal de démontrer la comparabilité des profils pharmacocinétiques (en termes d'aire sous la courbe et de concentration moyenne au pic - C_{max}) de BEMFOLA et de GONAL-F.

L'objectif secondaire de l'étude était de comparer le taux sérique du 17 β -estradiol (E2) et l'immunogénicité des deux produits.

⁴EMA [internet]. Bemfola European Assessment Report. [Mis à jour le 26/06/2014 ; cité le 29/10/2014] Disponible en : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002615/WC500166820.pdf

⁵Addendum correspondant à la ré-analyse statistique des données cliniques suite à la demande des rapporteurs et l'EMA et à la fermeture anticipée d'un centre d'essai en raison d'une violation des Bonnes Pratiques Cliniques (centre 8200). Cette modification s'est déroulée au cours de la procédure européenne d'enregistrement du produit BEMFOLA.

Un total de 24 femmes en bonne santé a reçu une dose de BEMFOLA ou GONAL-F (en fonction de la période) de 300 IU/0,5 ml après régulation négative de la FSH endogène par l'administration de leuproréline (agoniste GnRH).

• **Résultats :**

Le taux sérique de FSH a été mesuré jusqu'à 192 h après l'injection du produit. La concentration moyenne au pic, C_{max} , et l'exposition systémique, mesurée par l'aire sous la courbe (AUC_{0-192h}), ont été respectivement de $5,86 \pm 1,37$ mUI/ml et de $451 \pm 114,6$ mUI*h/ml avec BEMFOLA et de $6,18$ mUI/ml $\pm 1,32$ et de $456,8 \pm 122,1$ mUI*h/ml avec Gonal-f (figure 1).

Par ailleurs, l'exposition systémique à l'estradiol après une dose unique de BEMFOLA (AUC_{0-120h}) a été de $3304,3 \pm 2252,88$ pg.h/ml, par rapport à $2624 \pm 1750,60$ pg.h/ml après une dose unique de Gonal-f (figure 2).

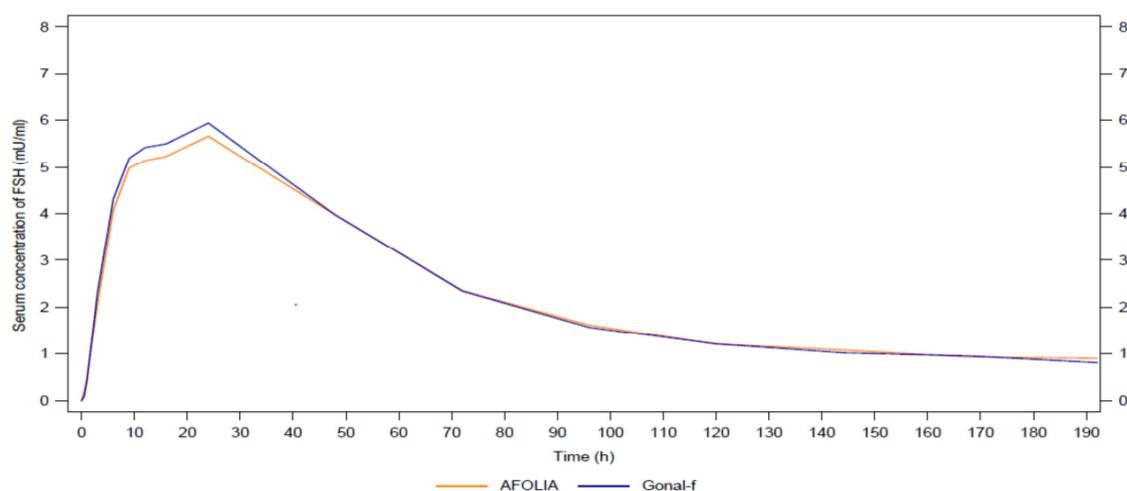


Figure 1. Profil pharmacocinétique moyen à 192 h de BEMFOLA vs GONAL--F. FSH – Hormone folliculo-stimulante. *Afolia* était le nom de *Bemfola* lors de son développement.

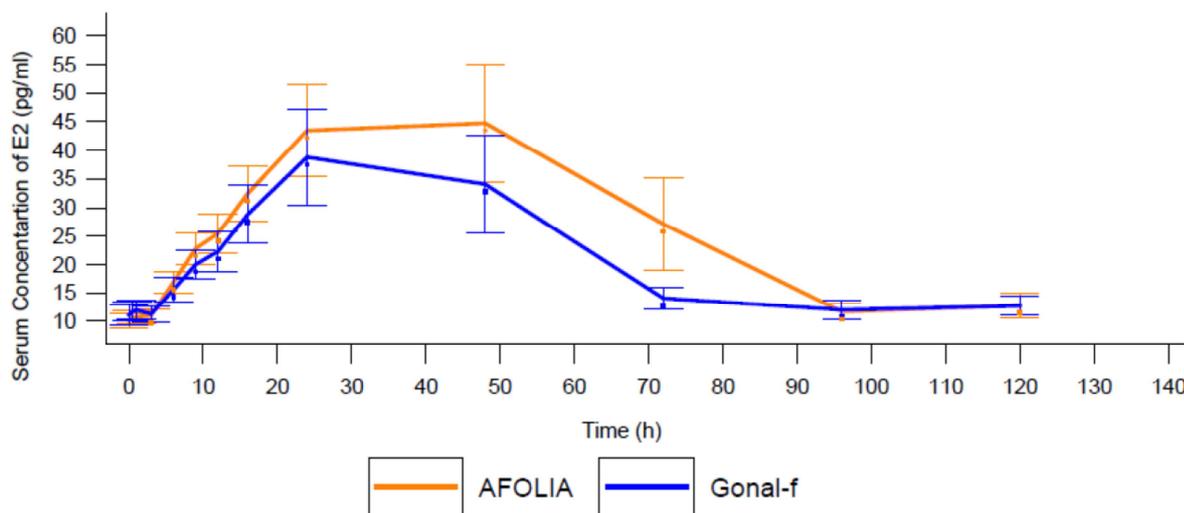


Figure 2. Taux plasmatique d'estradiol (E2) à 140 h de BEMFOLA vs GONAL-F. FSH – Hormone folliculo-stimulante. *Afolia* était le nom de *Bemfola* lors de son développement.

D'après l'EPAR les résultats de cette étude sont concordants avec la notion de biosimilarité

8.1.2 Equivalence Clinique : Essai FIN3001 Addendum 2

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée (2:1), en groupes parallèles, multicentrique ouverte (avec insu des évaluateurs), ayant comparé l'efficacité et la sécurité de BEMFOLA versus GONAL-F en AMP par FIV ou ICSI lors d'un premier ou second cycle de stimulation.

Etude FIN 3001 Addendum 2 Description de l'étude				
Objectif principal	Démontrer l'équivalence entre BEMFOLA et GONAL-F			
Méthode	Essai d'équivalence multicentrique contrôlé, randomisé, ouvert (avec notamment dosages et échographie en simple aveugle).			
Contexte de soins	L'essai a été conduit dans 6 pays et 16 centres. Les pays participants (nombre de centres) étaient l'Autriche (n = 5), le Danemark (n = 3), l'Allemagne (n = 2), l'Espagne (n = 2), la Suisse (n = 1) et le Royaume-Uni (n = 3). Un centre au Royaume Uni (centre 8200) a été exclu après la randomisation suite à des violations des BPC.			
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Femmes âgées de 20 à 38 ans ayant des cycles menstruels réguliers de 25-35 jours; Premier ou deuxième cycle dans la série actuelle de PMA ; Indice de masse corporelle (IMC) ≥ 18 et ≤ 30 kg/m² ; Taux basal de FSH < 10 UI / L durant la sélection (J 2-5) ; Niveau d'estradiol (E2) < 50 pg/ml (< 0,18 nmol / L) le jour de l'administration de FSH ; Nombre de follicules antraux (CFA) ≥ 10 à ≤ 25 follicules (somme des deux ovaires) ; Infertilité due à au moins un des facteurs suivants : facteur tubaire, endométriose légère (stade de l'ASRM 1-2), facteur masculin, infertilité inexplicée ; Présence des deux ovaires et cavité utérine normale (confirmé par une échographie transvaginale dans les 6 mois précédant la randomisation) . 			
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Antécédents ≥ 2 cycles de PMA successifs ; Antécédents ou présence d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère ; Ovaires polykystiques (PCO ;) ; Endométriose sévère (stade ASRM 3 ou 4) hydrosalpinx ; Antécédents de grossesse extra-utérine au cours des 3 derniers mois ; Présence ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques ; Antécédent de mauvaise réponse au traitement par FSH (définie comme moins de 5 ovocytes récupérés lors d'une tentative précédente). 			
Traitement étudiés	<table border="1"> <tr> <td>GONAL-F n=123</td> <td rowspan="2">Administré à doses fixes de 150 UI une fois par jour pendant au moins six jours. Les doses ont été maintenues tout au long de la durée de l'étude sauf en cas de risque de SHSO imminent. La stimulation a continué jusqu'à ce qu'un développement folliculaire adéquat a été atteint (au moins 1 follicule ≥ 18 mm et 2 follicules additionnels ≥ 16 mm).</td> </tr> <tr> <td>BEMFOLA n=249</td> </tr> </table>	GONAL-F n=123	Administré à doses fixes de 150 UI une fois par jour pendant au moins six jours. Les doses ont été maintenues tout au long de la durée de l'étude sauf en cas de risque de SHSO imminent. La stimulation a continué jusqu'à ce qu'un développement folliculaire adéquat a été atteint (au moins 1 follicule ≥ 18 mm et 2 follicules additionnels ≥ 16 mm).	BEMFOLA n=249
GONAL-F n=123	Administré à doses fixes de 150 UI une fois par jour pendant au moins six jours. Les doses ont été maintenues tout au long de la durée de l'étude sauf en cas de risque de SHSO imminent. La stimulation a continué jusqu'à ce qu'un développement folliculaire adéquat a été atteint (au moins 1 follicule ≥ 18 mm et 2 follicules additionnels ≥ 16 mm).			
BEMFOLA n=249				
Traitements associés	<ul style="list-style-type: none"> - Agoniste de la GnRh - HCG : 1 injection de 250 μg - Progestérone micronisée : 600 mg/j par voie vaginale en phase lutéale 			
Critère de jugement principal	Différence moyenne entre le nombre d'ovocytes ponctionnés (34-36h après l'administration de hCG) entre les 2 groupes de traitement			
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le seuil d'équivalence choisi était de 3 ovocytes ponctionnés avec un écart type de 7,06. Pour déclarer l'équivalence, les bornes de l'intervalle de confiance de la différence devraient être comprises entre [-2,9 et 2,9].</p> <p>Le nombre de sujets nécessaires, calculé pour déclarer l'équivalence des deux traitements avec un risque alfa de 2,5% et une puissance du 90% a été de 351 femmes.</p>			
Méthode de randomisation	Les sujets ont été randomisés dans un ratio (2 :1) pour recevoir BEMFOLA ou GONAL-F. Les traitements ont été alloués par le biais d'un système de randomisation centralisé automatique et la randomisation a été stratifiée sur l'âge.			

Etude FIN 3001 Addendum 2

Résultats

Effectifs	GONAL-F 123 femmes randomisées dont 72 (58,5%) sont sorties prématurément de l'étude et 51(41,5%) ont terminé l'étude Population FAS* : n=123 Population PP** : n=113 BEMFOLA 249 patientes randomisées, 160 (64,3%) sont sorties prématurément de l'étude et 89 (35,7%) ont terminé l'étude Population FAS : n= 246 Population PP : n= 220		
Chronologie de l'étude	L'injection de HCG avait lieu entre J8 et J16 du traitement par r-FSH en fonction des résultats de l'échographie ² . L'essai a été poursuivi jusqu'à J104 (35 à 42 jours après la récupération des ovocytes). Les femmes enceintes ont été suivies jusqu'après l'accouchement.		
Caractéristiques des patients et comparabilité entre les groupes	Les groupes étaient comparables pour l'âge et l'IMC et le nombre de follicules antraux. Des différences existaient entre les groupes par rapport au taux plasmatique basal de l'hormone de régression müllérienne (HRM) Les données concernant l'infertilité ont été recueillies seulement après la fin de l'étude (en post-hoc) et uniquement pour 56% des patientes.		
Critère de jugement principal	Population PP (n=333) Nombre d'ovocytes ponctionnés (écart-type)	BEMFOLA n=220 10,8 (5,11)	GONAL-F n=113 10,6 (6,06)
	Différence (IC 95%, par bootstrap)	<u>0,27 (-1,34-1,32)</u>	
	Population FAS (n=369) Nombre d'ovocytes ponctionnés (écart-type)	BEMFOLA n=246 10,7 (5,62)	GONAL-F n=123 10,4 (6,14)
	Différence (IC 95%, par bootstrap)	<u>0,29 (-1,29-1,34)</u>	

* FAS (*Full-set analysis*) : La population FAS a été définie comme le sous-groupe de patientes randomisées ayant reçu au moins une administration du traitement étudié et une évaluation du critère principal ;

**PP (*Per-protocole*) : La population PP a été définie comme le sous-groupe de patientes de la population FAS n'ayant pas de déviation majeure au protocole.

Conclusion: L'intervalle de confiance de la différence étant en concordance avec la borne d'équivalence prédéfinie, il a été conclu à l'équivalence des deux traitements.

8.1.3 Etude de suivi (addendum 1)

FIN 3001 a été suivi d'un essai complémentaire, qui a évalué l'efficacité et la sécurité d'un cycle supplémentaire de traitement (cycle 2) chez les patientes n'ayant pas été enceintes après avoir terminé la première phase de l'étude (cycle 1). Les patientes sont restées affectées au même bras de l'étude qu'au cours de la première partie. Le cycle 2 comportait le même traitement, les mêmes critères primaires et secondaires que le cycle 1.

Au total 110 femmes (BEMFOLA n=72, GONAL-F n= 38) n'ayant pas été enceintes après le cycle 1 d'AMP ont participé au cycle 2 de l'étude.

Le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés chez ces femmes après le deuxième cycle était de 10,4 (SD=4,2) dans le groupe BEMFOLA et de 10,1 (SD=5,3) dans le groupe GONAL-F.

Ce résultat est purement descriptif, l'objectif principal de l'étude de suivi étant la comparaison du profil de tolérance des deux spécialités (cf. Paragraphe 8.2.2).

08.2 Tolérance

8.2.1 Etude FIN 3001 Addendum 2

Les événements indésirables (EI) survenus chez > 5% des patients de la population de tolérance dans le deux bras de traitement ont été : réactions au site de l'injection, céphalée, syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO), nausées, fatigue et douleur abdominale.

L'incidence globale d'effets indésirables survenus au cours de l'étude FIN 3001 Addendum 2 est résumée dans le tableau 1 (ci-dessous).

Tableau 1. Incidence globale d'effets indésirables au cours de l'étude FIN 3001 Addendum 2

Taux de patients ayant eu :	BEMFOLA (n=275)		GONAL-F	
	Tous	Imputables	Tous	Imputables
Au moins un EI	203 (73,8%)	180 (65,5%)	92 (68,1%)	75 (55,6%)
Au moins un EIG	11 (4,0%)	8 (2,9%)	3 (2,2%)	2 (1,5%)
Arrêt consécutif à un EI	11 (4,0%)	10 (3,6%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Décès	0	0	0	0

Les différences dans l'incidence d'EI entre les bras de l'étude ont été dues majoritairement à une incidence du SHSO plus élevée dans le groupe ayant reçu BEMFOLA que dans le groupe ayant reçu GONAL-F (22,1% versus 13,0%).

En ce qui concerne les arrêts de traitement, 72 (58,5%) femmes recevant GONAL-F et 160 (64,3%) recevant BEMFOLA sont sorties prématurément de l'étude.

Evènements indésirables graves (EIG) imputables aux traitements

Le principal EIG imputable aux traitements de l'étude a été le SHSO, survenu chez 7 (2,8%) patientes du groupe ayant reçu BEMFOLA et chez 2 (1,6%) patientes ayant reçu GONAL-F. Par ailleurs, une patiente (0,4%) ayant reçu BEMFOLA a eu un épisode de douleur abdominale grave *versus* aucune dans le groupe ayant reçu GONAL-F. Aucune patiente n'est décédée au cours de l'étude.

Le SHSO est une complication iatrogène rare et connue de la stimulation ovarienne, caractérisé par l'élargissement de l'ovaire en raison de la présence de plusieurs kystes et par le déplacement aigu de fluide dans l'espace extravasculaire. Le pronostic des cas de SHSO à intensité légère et modérée est excellent. Cependant, la morbidité peut être importante en cas de SHSO sévère, et le décès est possible si la prise en charge n'est pas adéquate. Les complications du SHSO incluent l'ascite, l'hémoconcentration, l'hypovolémie et le déséquilibre électrolytique.

8.2.2 Etude de suivi (addendum 1)

Pour l'étude de suivi, 110 femmes (BEMFOLA n=72, GONAL-F n= 38) n'ayant pas été enceintes après cycle 1 ont participé au cycle 2 afin de recueillir davantage de données sur l'immunogénicité et sur la tolérance du produit. Les patientes ayant eu un SHSO lors du cycle 1 ou ne l'ayant pas terminé n'ont pas été incluses dans l'étude de suivi.

Dans cette population on a observé une moindre incidence de SHSO lors du cycle 2 de traitement : 6,9% dans le bras BEMFOLA et 5,3 % dans le bras GONAL-F.

La recherche d'anticorps anti FSH a été négative dans les 2 groupes de traitement.

Le CHMP a conclu que les profils de tolérance de BEMFOLA et de GONAL-F étaient comparables sur la base des résultats de l'étude FIN 3001 Addendum 2 et de son étude de suivi.

08.3 Résumé & discussion

L'étude de pharmacocinétique de phase I (FIN1001) a conclu à la biosimilarité de BEMFOLA par rapport au produit de référence GONAL-F sur la base des paramètres pharmacocinétiques usuels concernant le taux sérique de FSH et l'exposition à l'estradiol endogène.

L'essai randomisé (2:1) multicentrique ouvert (avec insu des évaluateurs) de phase III FIN3001 Addendum 2 a conclu à l'équivalence clinique de BEMFOLA et de GONAL-F sur la base du résultat du critère de jugement principal du nombre d'ovocytes ponctionnés à la semaine 12 : 0.27 [-1,34 - 1,32] (population PP). Ce résultat est en concordance avec la borne d'équivalence prédéfinie.

Toutefois, cette étude comporte un risque de biais, notamment en raison du fort taux d'écart au protocole, du recueil en *post-hoc* et non exhaustif des caractéristiques de l'infertilité (antécédents médicaux), alors qu'il s'agissait de critères d'éligibilité) et de l'absence d'insu des patientes et des investigateurs. De surcroît, le non-respect du principe d'ITT rend difficile la comparaison des résultats de cette analyse avec ceux en PP, d'autant plus que les raisons d'arrêt du traitement différaient entre les groupes.

Les profils de tolérance de BEMFOLA et de GONAL-F ont été globalement semblables; avec cependant une incidence supérieure de SHSO chez les patientes ayant reçu BEMFOLA.

D'après l'EPAR⁴, le laboratoire a argumenté que FIN3001 manquait de puissance pour pouvoir conclure à une différence dans l'incidence de SHSO entre les bras du traitement avec certitude. De plus, il a discuté des différences entre les groupes (ci-dessous) ayant pu entraîner la différence observée dans l'incidence de SHSO, concernant :

1. le taux plasmatique basal de l'hormone de régression müllérienne (HRM).
2. Biais dans la notification des cas de SHSO d'intensité modéré à faible.
3. Inexactitudes dans la notification des SHSO confirmés ou soupçonnés.
4. Différences entre les groupes concernant l'ajustement de la dose.

Enfin, l'étude de suivi, qui excluait les femmes ayant eu un SHSO au cours du cycle 1, n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes concernant la survenue de SHSO.

► Conclusion :

La biosimilarité de BEMFOLA et de GONAL-F a été considérée comme démontrée. Ainsi, malgré le fait que l'étude FIN3001 comporte un risque de biais, il ne devrait pas y avoir de différence clinique importante entre les deux produits.

08.4 Programme d'études

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) de BEMFOLA comporte des mesures de pharmacovigilance courantes, comme pour GONAL-F incluant notamment la surveillance du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Etudes cliniques aux Etats-Unis d'Amérique :

A la demande de la FDA une étude de phase III (NCT01687712) comparant la tolérance et l'efficacité de BEMFOLA et GONAL-F chez des femmes infertiles de 35 à 42 ans a débuté en

novembre 2013 en vue de l'octroi de l'AMM⁶. Le critère de jugement principal est la présence de grossesse clinique à six semaines suivant le transfert d'embryon.

La fin de cette étude, qui prévoit recruter environ 1106 femmes, est prévue pour avril 2016.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁷

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

L'ANSM recommande, après une première administration d'un médicament issu de la biotechnologie de ne pas changer le produit administré au patient (qu'il s'agisse du biosimilaire ou du produit de référence) afin de limiter les risques d'immunisation et d'assurer la traçabilité du suivi de pharmacovigilance⁸.

BEMFOLA en tant que médicament biosimilaire de GONAL-F, a la même place que ce dernier dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'infertilité dans chacune de ses indications : il constitue un traitement de première intention dans toutes les indications sauf chez les patientes anovulatoires (y compris SOPK) où le traitement est de deuxième intention après échec ou intolérance au citrate de clomifène.

⁶Finox Biotech. European Commission Grants Marketing Authorisation for Finox Biotech's bempola. [Mis à jour le 28 mars 2014; cité le 8/10/2014] Disponible en : <http://finoxbiotech.com/european-commission-grants-marketing-authorisation-for-finox-biotechs-bempola/>

⁷NICE. Clinical guideline 156. Assessment and treatment for people with fertility problems. 2013.

⁸ANSM [internet]. Les médicaments biosimilaires : Etat des lieux. [publié Septembre 2013, cité Novembre 2013] Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6187b427efca64d2a15e496ff691158e.pdf

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Patientes anovulatoires (y compris SOPK) en deuxième intention

- ▮ Les situations concernées par les spécialités BEMFOLA entraînent une perturbation de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention dans le traitement de l'anovulation (y compris dystrophie ovarienne polykystique) chez les femmes ne répondant pas au citrate de clomifène.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par Bemfola est important dans l'indication : anovulation (y compris maladie des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.

10.1.2 Patientes entreprenant une stimulation ovarienne en vue d'obtenir une croissance folliculaire multiple avant une Fécondation *In Vitro* ou d'autres techniques d'AMP

- ▮ Les situations concernées par les spécialités BEMFOLA entraînent une perturbation de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BEMFOLA est important dans l'indication : 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).

10.1.3 Patientes anovulatoires en raison d'un déficit sévère en LH et en FSH

- ▮ Les situations concernées par les spécialités GONAL-f entraînent une perturbation de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BEMFOLA est important dans l'indication : 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.

010.2 Hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique

- ▶ Les situations concernées par les spécialités BEMFOLA entraînent une perturbation de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BEMFOLA est important dans l'indication « Follitropine alfa est indiquée pour stimuler la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotropine humaine (hCG)».

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.

010.3 Amélioration du Service Médical Rendu

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).

010.4 Population cible

L'infertilité touche, selon l'étude de l'Obseff réalisée en 2007-2008, environ un quart des couples français (24%). BEMFOLA est indiqué dans le traitement de certaines des causes de ces infertilités, comme :

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

On considère qu'environ 60.000 couples consultent chaque année pour des problèmes de stérilité. Parmi ces derniers, les troubles de l'ovulation représentent environ 1/3 des causes de stérilité, soit environ 20.000 femmes. La population cible se limite aux femmes qui ne répondent pas au traitement par le citrate de clomifène. Cette population n'est pas évaluable avec les données disponibles⁹.

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

D'après les données plus récentes recueillies par l'agence de la biomédecine¹⁰, on compte 82 259 tentatives de FIV en France en 2011.

⁹ HAS [Internet] « avis de la commission : Gonal-f –Sero France SAS Follitropine alfa » [Mis à jour le 30 juin 2004; cité le 8/10/2014] Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031595.pdf>.

¹⁰ Agence de la biomédecine [internet]. Activité d'assistance médicale à la procréation 2011. [Consulté le 6 oct. 2014] Disponible sur : <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>. Consulté le 6 oct. 2014.

10.4.3 Patientes présentant un déficit sévère en LH et FSH :

Selon les données épidémiologiques disponibles¹¹, 60 000 couples consulteraient chaque année pour une infertilité d'une durée supérieure à un an. Parmi ces 60 000 couples, le diagnostic d'infertilité est posé chez 74 % des femmes. L'insuffisance hypothalamo-hypophysaire ne représente que 1,2 % des causes d'infertilité soit environ 500 femmes.

10.4.4 Hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique:

L'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital est une maladie rare dont la prévalence est mal connue. On l'estime à environ 1/5000¹². Selon les experts, la population cible pour le traitement est d'environ 100 hommes par an.

► Estimation

La population cible de BEMFOLA serait constituée de 102 859 patients. Ce chiffre ne tient compte ni des résistances, des intolérances au clomifène ni de la possibilité de plus d'une tentative de FIV par femme.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'essai de phase III (NCT01687712) dès qu'ils seront disponibles.

¹¹Thonneau P, Patureau J, Moysé C, Marchand S, Tallec A, Ferial ML et al. L'infécondité en France : résultats d'une étude multicentrique dans trois départements français (1988-1989). *Contracept Fertil Sex* 1992 ; 20 : 27-32

¹²C. Roze, P. Touraine, J. Leger, N. de Roux, « hypogonadisme hypogonadotrope congénital ». *Annales d'endocrinologie*. Février 2009. [Consulté le 6 juin 2014]. Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/HypogonadismeHypogonadotropeCongenital-FRfrPro17985.pdf>. Consulté le 6 juin 2014.