



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 septembre 2016

ganirelix

ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5 mL, solution injectable.

1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 355 301 8 9)

5 seringues préremplies en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 355 302 4 0)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	H01CC01 (antagoniste de la GnRH)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Orgalutran est indiqué dans la prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP). Dans les études cliniques, Orgalutran a été utilisé en association avec une hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (FSH) ou la corifollitropine alfa, stimulant folliculaire à action prolongée. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 17/05/2000 (procédure centralisée).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes et services d'endocrinologie, gynécologie, maladies métaboliques, obstétrique.
Classification ATC	2015 H Préparations d'hormones systémiques, hormones sexuelles et insulines exclues H01 Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues H01C Hormones hypothalamiques H01CC Hormones inhibitrices de la libération des gonadotrophines H01CC01 Ganirelix

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 20/10/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 06/06/2012, la Commission a considéré que le SMR de ORGALUTRAN était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Orgalutran est indiqué dans la prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP).

Dans les études cliniques, Orgalutran a été utilisé en association avec une hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (FSH) ou la corifollitropine alfa, stimulant folliculaire à action prolongée. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

- Un essai contrôlé randomisé ouvert¹ a comparé l'efficacité du ganirélix à celle d'un agoniste de la GnRH, la triptoréline administrée en protocole long, au cours de cycles stimulés par FSH recombinante, chez des patientes mauvaises répondeuses lors d'une précédente FIV (0 à 4 ovocytes recueillis). Le critère de jugement principal était le taux de grossesses cliniques (par cycle ou par embryon transféré). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes pour le taux de grossesse clinique par embryon transféré. Une différence significative a été observée en faveur de la triptoréline pour le taux de grossesse clinique par cycle initié.

- Un essai contrôlé randomisé ouvert² a évalué l'efficacité du ganirélix au cours de cycles de stimulation de l'ovulation suivie d'une insémination intra-utérine chez des patientes ayant un syndrome des ovaires polykystiques. Cette étude comportait trois groupes : deux traités par ganirélix selon des schémas d'administration différents au cours de cycles stimulés par FSH recombinante (dès l'initiation de la stimulation ovarienne ou à maturité du follicule) et un recevant la FSH recombinante seule. Le critère de jugement principal était le taux de grossesses cliniques par cycle de traitement initié. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes.

- Un essai ouvert non randomisé³ a comparé l'efficacité du ganirélix à celle de la triptoréline au cours de cycles stimulés par FSH recombinante chez des femmes ayant un IMC normal ou un IMC > 25 kg/m². Les critères de jugement comprenaient notamment le taux de grossesses cliniques, d'embryons transférés, d'ovocytes recueillis. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes pour le taux de grossesses cliniques.

- Une étude de cohorte rétrospective⁴ a évalué l'efficacité du ganirélix en fonction de sa durée d'administration : < ou ≥ 4 jours lors de cycles de FIV-ICSI. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes pour le taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes.

- Une analyse des données poolées de 5 essais cliniques⁵ avait pour but d'étudier les conséquences d'un pic prématuré ou retardé de LH au cours de cycles de stimulation ovarienne par FSH recombinante ; dans 3 essais, le traitement par ganirélix était instauré au 5^{ème} jour du cycle de stimulation et dans 5 essais il était instauré au 6^{ème} jour du cycle. Cette analyse n'a pas mis en évidence de différence concernant le taux de grossesses évolutives en cas de pic prématuré ou retardé de LH et en l'absence de pic.

- Un essai contrôlé ouvert⁶ a évalué l'efficacité du ganirélix au cours de cycles de stimulation par FSH recombinante suivie d'une insémination intra-utérine. Le taux de grossesses par cycle a été significativement plus élevé dans le groupe traité par ganirélix que dans celui ayant reçu la FSH seule (23% vs 11%) avec toutefois une multiplicité des critères de jugement et des tests.

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

¹ Papras Y *et al.* GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 166; 43-46.

² Stadtman L A *et al.* The impact of a gonadotropin-releasing hormone antagonist on gonadotropin ovulation induction cycles in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2011; 95:216-20

³ Marci R *et al.* Ovarian stimulation in women with high and normal body mass index: GnRH agonist versus GnRH antagonist. *Gynecological Endocrinology,* 2012; 28: 792-5

⁴ Royster G D *et al.* Effect of length of controlled ovarian hyperstimulation using a gonadotropin releasing hormone antagonist on in vitro fertilization pregnancy rates. *J Reprod Med* 2012; 57:415-420.

⁵ Frattarelli J L *et al.* Clinical impact of LH rises prior to and during ganirelix treatment started on day 5 or on day 6 of ovarian stimulation. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2013;11:90.

⁶ Bakas P *et al.* Role of gonadotropin-releasing hormone antagonist in the management of subfertile couples with intrauterine insemination and controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2011; 95:2024-8

04.2 Tolérance

- ▀ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 2 mars 2009 au 1^{er} mars 2015).
- ▀ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : ajout de réactions d'hypersensibilité, présence de latex dans le conditionnement (cf annexe).
- ▀ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), ORGALUTRAN a fait l'objet de 8 143 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) ont également été prises en compte^{7,8,9,10}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 juin 2012, la place d'ORGALUTRAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁷ Fertility problems: assessment and treatment. Clinical guideline. NICE 2013. nice.org.uk/guidance/cg156;

⁸ Lin H *et al.* Is a GnRH Antagonist Protocol Better in PCOS Patients? A Meta-Analysis of RCTs. PLoS One. 2014 ; 9:e91796.

⁹ Marci R *et al.* In vitro fertilization stimulation protocol for normal responder patients. Gynecological Endocrinology, 2013; 29: 109–12.

¹⁰ Papanikolaou E.G. *et al.* GnRH-agonist versus GnRH-antagonist IVF cycles: is the reproductive outcome affected by the incidence of progesterone elevation on the day of HCG triggering? A randomized prospective study. Hum Reprod, 2012; 27: 1822–28.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 juin 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Le service médical rendu par ORGALUTRAN **reste important**.

- ▶ Dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, l'ovulation prématurée par survenue d'un pic de LH doit être prévenue : en effet elle peut entraîner un abandon du cycle de stimulation.
- ▶ ORGALUTRAN entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables d'ORGALUTRAN est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (autre antagoniste de la GnRH, agonistes de la GnRH).
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ORGALUTRAN **reste important** dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

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

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

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

ANNEXE : RCP - TABLEAU COMPARATIF
ORGALUTRAN® 0,25 MG/0,5 ML, SOLUTION INJECTABLE

Le texte ajouté est surligné; le texte supprimé est rayé dans la même couleur. Seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau.

AMM du 27/01/2011	AMM en vigueur au 25/01/2016
4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
4.3 Contre-indications	4.3 Contre-indications
<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.</p> <p>Hypersensibilité à l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) ou à tout autre analogue de la GnRH.</p> <p>Pathologie modérée ou sévère des fonctions rénale ou hépatique.</p> <p>Grossesse ou allaitement.</p>	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la section 6.1.</p> <p>Hypersensibilité à l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) ou à tout autre analogue de la GnRH.</p> <p>Pathologie modérée ou sévère des fonctions rénale ou hépatique.</p> <p>Grossesse ou allaitement.</p>
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
<p>Des précautions particulières doivent être prises chez les femmes présentant des signes et des symptômes de prédisposition allergique.</p> <p>En l'absence de données cliniques, un traitement par Orgalutran n'est pas recommandé chez les femmes présentant des risques importants d'allergie.</p> <p>Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) peut survenir pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Le SHO doit être considéré comme un risque intrinsèque de la stimulation par une gonadotrophine. Le SHO doit être traité de façon symptomatique, par exemple par du repos, une perfusion par voie intraveineuse d'une solution d'électrolytes ou de colloïdes et de l'héparine.</p> <p>Etant donné que les femmes infertiles suivant des techniques d'assistance à la procréation, notamment des fécondations <i>in vitro</i> (FIV), présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence des grossesses extra-utérines peut être</p>	<p>Des précautions particulières doivent être prises chez les femmes présentant des signes et des symptômes de prédisposition allergique. Depuis la commercialisation, des cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés, dès la première dose (voir section 4.8). En l'absence de données cliniques, un traitement par Orgalutran n'est pas recommandé chez les femmes présentant des risques importants d'allergie.</p> <p style="background-color: #ffcc99;">Le conditionnement de ce médicament contient du latex issu de caoutchouc naturel pouvant occasionner des réactions allergiques (voir section 6.5).</p> <p>Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) peut survenir pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Le SHO doit être considéré comme un risque intrinsèque de la stimulation par une gonadotrophine. Le SHO doit être traité de façon symptomatique, par exemple par du repos, une perfusion par voie intraveineuse d'une solution d'électrolytes ou de colloïdes et de l'héparine.</p> <p>Etant donné que les femmes infertiles suivant des techniques d'assistance à la procréation, notamment des fécondations <i>in vitro</i> (FIV), présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence des grossesses extra-utérines peut être</p>

<p>augmentée. Il est important de confirmer par une échographie précoce que la grossesse est intra-utérine.</p> <p>L'incidence des malformations congénitales après des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) peut être plus élevée qu'après des conceptions spontanées. Ceci semble dû à des différences au niveau des caractéristiques des parents (par exemple âge de la mère, qualité du sperme) et à une augmentation de l'incidence des grossesses multiples. Dans des études cliniques portant sur plus de 1000 nouveaux-nés, il a été démontré que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés suite à une HOC utilisant Orgalutran était comparable à celle rapportée après HOC utilisant un agoniste de la GnRH.</p> <p>La sécurité et l'efficacité d'Orgalutran n'ont pas été établies chez les femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg (voir aussi rubriques 5.1 et 5.2).</p> <p>Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par injection, c'est-à-dire sans « sodium ».</p>	<p>augmentée. Il est important de confirmer par une échographie précoce que la grossesse est intra-utérine.</p> <p>L'incidence des malformations congénitales après des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) peut être plus élevée qu'après des conceptions spontanées. Ceci semble dû à des différences au niveau des caractéristiques des parents (par exemple âge de la mère, qualité du sperme) et à une augmentation de l'incidence des grossesses multiples. Dans des études cliniques portant sur plus de 1000 nouveaux-nés, il a été démontré que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés suite à une HOC utilisant Orgalutran était comparable à celle rapportée après HOC utilisant un agoniste de la GnRH.</p> <p>La sécurité et l'efficacité d'Orgalutran n'ont pas été établies chez les femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg (voir aussi rubriques 5.1 et 5.2).</p> <p>Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par injection, c'est-à-dire sans « sodium ».</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p>
<p>La liste ci-dessous présente tous les effets indésirables rapportés dans les études cliniques chez les femmes traitées par Orgalutran en association avec la FSHrec pour la stimulation ovarienne. Des effets indésirables similaires sont attendus avec Orgalutran utilisé en association avec la corifollitropine alfa pour la stimulation ovarienne. Les effets indésirables sont classés conformément au système classe organe MedDRA et à la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). La fréquence de l'hypersensibilité (très rare, $< 1/10\ 000$) est issue de l'expérience post-marketing.</p> <p><i>Affections du système immunitaire</i> Très rare : Des cas de réactions d'hypersensibilité, incluant divers symptômes tels que rash, gonflement du visage et dyspnée ont été rapportés chez des patientes traitées par Orgalutran. Une aggravation d'un eczéma pré-existant a été rapportée chez un sujet après la première administration d'Orgalutran.</p> <p><i>Affections du système nerveux</i> Peu fréquent : Céphalées.</p>	<p>La liste ci-dessous présente tous les effets indésirables rapportés dans les études cliniques chez les femmes traitées par Orgalutran en association avec la FSHrec pour la stimulation ovarienne. Des effets indésirables similaires sont attendus avec Orgalutran utilisé en association avec la corifollitropine alfa pour la stimulation ovarienne. Les effets indésirables sont classés conformément au système classe organe MedDRA et à la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). La fréquence des réactions de l'hypersensibilité (très rare, $< 1/10\ 000$) est issue de l'expérience post-marketing.</p> <p><i>Affections du système immunitaire</i> Très rare : Des cas de réactions d'hypersensibilité, incluant divers symptômes tels que rash, gonflement du visage et dyspnée ont été rapportés, dès la première dose, chez des patientes traitées par Orgalutran. Une aggravation d'un eczéma pré-existant a été rapportée chez un sujet après la première administration d'Orgalutran.</p> <p><i>Affections du système nerveux</i> Peu fréquent : Céphalées.</p>

<p><i>Affections gastro-intestinales</i> Peu fréquent : Nausées.</p> <p><i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Très fréquent : Orgalutran peut entraîner une réaction cutanée locale au point d'injection (essentiellement rougeur, avec ou sans gonflement). Dans les études cliniques, une heure après l'injection, 12 % des patientes traitées par Orgalutran et 25 % des patientes traitées par un agoniste de la GnRH par voie sous-cutanée ont rapporté une réaction cutanée locale modérée ou sévère survenue au moins une fois par cycle de traitement. Les réactions locales disparaissent en général dans les 4 heures suivant l'administration. Peu fréquent : Malaises. Les autres effets indésirables rapportés sont liés à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP, notamment douleur pelvienne, distension abdominale, SHO (voir également rubrique 4.4), grossesse ectopique et avortement spontané.</p>	<p><i>Affections gastro-intestinales</i> Peu fréquent : Nausées.</p> <p><i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Très fréquent : Orgalutran peut entraîner une réaction cutanée locale au point d'injection (essentiellement rougeur, avec ou sans gonflement). Dans les études cliniques, une heure après l'injection, 12 % des patientes traitées par Orgalutran et 25 % des patientes traitées par un agoniste de la GnRH par voie sous-cutanée ont rapporté une réaction cutanée locale modérée ou sévère survenue au moins une fois par cycle de traitement. Les réactions locales disparaissent en général dans les 4 heures suivant l'administration. Peu fréquent : Malaises. Les autres effets indésirables rapportés sont liés à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP, notamment douleur pelvienne, distension abdominale, SHO (voir également rubrique 4.4), grossesse ectopique et avortement spontané.</p>
<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p>	<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p>
<p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p>	<p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p>
<p>Seringues pré-remplies à usage unique (verre siliconé de type I), contenant 0,5 ml de solution aqueuse, stérile, prête à l'emploi, fermées par un piston en caoutchouc. Chaque seringue pré-remplie est munie d'une aiguille protégée par un capuchon en caoutchouc naturel.</p> <p>Fourni en boîtes contenant 1 ou 5 seringues pré-remplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>	<p>Seringues pré-remplies à usage unique (verre siliconé de type I), contenant 0,5 ml de solution aqueuse, stérile, prête à l'emploi, fermées par un piston en caoutchouc ne contenant pas de latex. Chaque seringue pré-remplie est munie d'une aiguille protégée par un capuchon en latex caoutchouc naturel (voir section 4.4).</p> <p>Fourni en boîtes contenant 1 ou 5 seringues pré-remplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>
<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</p>	<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</p>
<p>N.V. Organon, Kloosterstraat 6, Postbus 20, 5340 BH Oss, Pays-Bas.</p>	<p>N.V. Organon, Kloosterstraat 6, Postbus 20, 5340 BH Oss, Pays-Bas. Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni</p>