



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 Septembre 2010

SYNAREL 200 µg, solution pour pulvérisation nasale
Flacon pulvérisateur de 8 ml (CIP : 353 521-0)

Laboratoire PFIZER

acétate de nafaréline

Liste I

Code ATC : H01CA02

Date de l'AMM (procédure nationale) : 27 juillet 1990

Motif de la demande : renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour l'indication dans le traitement de l'endométriose, et inscription sur la liste des spécialités remboursables et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités pour l'indication dans la désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Acétate de nafaréline

1.2. Indication

« - Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV). L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus. La durée du traitement est limitée à 6 mois.

Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la nafaréline ou par un autre analogue de la GnRH.

- Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons. ».

1.3. Posologie

« Endométriose :

Le traitement doit être débuté dans les 5 premiers jours du cycle.

La posologie recommandée est de 400 µg par 24 heures en deux prises à raison d'une pulvérisation (équivalente à 200 µg de nafaréline) dans une narine le matin et d'une pulvérisation dans l'autre narine le soir.

Chez certaines patientes, la dose quotidienne de 400 µg peut s'avérer insuffisante pour obtenir l'aménorrhée. Dans ce cas, la dose pourra être portée à 400 µg deux fois par jour (une pulvérisation dans chaque narine matin et soir).

Dans tous les cas, il est indispensable de respecter une administration biquotidienne.

La durée de traitement est au maximum de 6 mois, en raison du risque d'ostéoporose.

Il est nécessaire d'expliquer à la patiente comment utiliser correctement le flacon nébuliseur et d'insister sur l'importance du respect de la posologie quotidienne et du caractère continu du traitement. Celui-ci devra être poursuivi sans interruption même si la patiente est enrhumée.

Il convient d'informer les patientes que l'utilisation du flacon au-delà d'un traitement de 30 jours (400 µg/jour) ou de 15 jours (800 µg/jour) peut entraîner la délivrance de quantités insuffisantes.

Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons :

La posologie recommandée est :

- En protocole court : de 400 µg par jour, soit 1 pulvérisation dans une narine le matin (200 µg) et 1 pulvérisation dans la narine controlatérale le soir (200 µg),
- En protocole long : de 400 µg par jour, soit 1 pulvérisation le matin (200 µg) et 1 pulvérisation le soir (200 µg) par jour en première intention, avec augmentation à 800 µg par jour, soit 2 pulvérisations le matin (400 µg) et 2 pulvérisations le soir (400 µg) en cas d'échec de désensibilisation lors d'un précédent cycle. ».

2. RAPPEL DES PRECEDENTS AVIS DE LA COMMISSION

Le service médical rendu par la spécialité a été évalué par la Commission de la Transparence le 13 décembre 2000.

Dans l'indication endométriose à localisation génitale et extra génitale du stade I au stade IV le SMR a été faible.

Le service médical rendu par la spécialité a été réévalué par la Commission de la Transparence le 2 avril 2003

Dans l'indication endométriose à localisation génitale et extra génitale du stade I au stade IV le SMR a été important.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2010)

H	: hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
H01	: hormones pituitaires et hypothalamiques et analogues
H01C	: hormones hypothalamiques
H01CA	: hormone de libération des gonadotrophines
H01CA02	: nafaréline

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Endométriose :

- Leuproréline : ENANTONE LP, poudre et solvant pour suspension injectable (SC. ou IM) 11,25 mg et 3,75 mg
- Acétate de triptoréline : GONAPEPTYL LP, poudre et solvant pour suspension injectable (SC. ou IM) 3,75 mg
- Pamoate de triptoréline : DECAPEPTYL LP, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) 11,25 mg et 3 mg

3.2.2 Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation :

- Triptoréline : DECAPEPTYL 0,1 mg poudre et solvant pour solution injectable (SC) 0,1 mg
- Pamoate de triptoréline : DECAPEPTYL LP, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) 3 mg
- Buséréline : SUPREFACT 1 mg/ml, solution injectable par voie sous-cutanée.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

3.3.1 Endométriose

- Danazol : DANATROL 200 mg, gélule
- Progestatifs :
 - o Acétate de chlormadinone : LUTERAN, comprimé, 2 mg et 5 mg et génériques (Merck, Qualimed, Sandoz, Teva)
 - o Acétate de medroxyprogesterone : DEPO-PRODASONE, suspension injectable IM, 250 mg/5 ml
 - o Dydrogestérone : DUPHASTON, comprimé, 10 mg
 - o Médrogestone : COLPRONE, comprimé, 5 mg

3.3.2 Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation

- Antagonistes de la GnRH :
 - o Acétate de ganirélix : ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5 ml, solution injectable
 - o Acétate de cétrorélix : CETROTIDE, poudre et solvant pour solution injectable 0,25 mg et 3 mg

4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a déposé une publication¹ dans l'indication « endométriose ».

Dans l'indication « désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons », le laboratoire a déposé :

- des données issues du dossier d'AMM : 2 études publiées ayant utilisé le protocole court, 4 études non publiées ayant utilisé le protocole long et une méta-analyse non publiée de 12 études,
- une méta-analyse publiée² portant sur 9 des études incluses dans la première méta-analyse.

4.1. Efficacité

4.1.1 Endométriose

4.1.1.1 Etude CHENG et al

Méthode

Etude randomisée, ouverte ayant comparé l'efficacité et la tolérance de la nafaréline à celles du danazol dans le traitement de l'endométriose.

Critères d'inclusion :

- femmes âgées de 18 à 48 ans,
- ayant une méthode contraceptive efficace autre qu'une contraception hormonale,
- diagnostic d'endométriose confirmé par laparoscopie dans les trois mois précédant le début de l'étude, avec si nécessaire excision d'endométriose et libération d'adhérences.

Traitement :

- nafaréline 200µg deux fois par jour par voie intra nasale,
- danazol 200 mg trois fois par jour par voie orale
- Le traitement a débuté entre le 3^{ème} et le 10^{ème} jour du cycle menstruel,
- durée du traitement : 180 jours.

Critères de jugement :

- évolution du score total de sévérité des symptômes (TSSS³) de J0 à J90 et J180,
- évolution du score laparoscopique (LS⁴) de J0 à J180,
- évolution de paramètres du bilan lipidique (LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, cholestérol total, triglycérides) et hépatique (phosphatases alcalines, ALAT, ASAT) de J0 à J90 et J180

Résultats

Les caractéristiques des patientes incluses figurent dans le *tableau 1*

Tableau 1 : caractéristiques des patientes à l'inclusion

	Nafaréline (n=29*)	Danazol (n=30*)
Age (ans)	34,8 ± 6,6†	32,4 ± 7,2†
Score LS	28 ± 28,5†	23,1 ± 26,4†
Score TSS	6,3 ± 3,2†	6,1 ± 2,7†
Présence d'un endométriose excisé lors de la laparoscopie (% , n)	55% (16)	50% (15)
Stade I (% , n)	17% (5)	26% (8)

* : patientes ayant reçu le traitement au moins 90 jours ; † : écart-type

¹ Cheng MH et al. A randomized, parallel, comparative study of the efficacy and safety of nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis in Taiwan. J Chin Med Assoc. 2005;68:307-14.

² Wong JM et al. Efficacy of nafarelin in assisted reproductive technology: a meta-analysis. Hum Reprod Update. 2001;7:92-101.

³ Ce score comprend 5 mesures : douleurs et induration pelvienne évaluées par les investigateurs, douleurs, dysménorrhée et dyspareunie évaluées par les patientes ; la méthode de cotation n'est pas détaillée dans l'article

⁴ Revised American Fertility Society classification of endometriosis : 1985. Fertil.Steril 1985; 43:351-2

Les résultats d'efficacité figurent dans le *tableau 2*. Il n'y a pas de différence entre la nafaréline et le danazol sur les scores TSS et LS.

Tableau 2 : efficacité à 90 et 180 jours

	J0-J90		J0-J180	
	Nafaréline (n=22)	Danazol (n=19)	Nafaréline (n=22)	Danazol (n=19)
Evolution du score TSS†	- 4,4 ± 2,7*	- 4,1 ± 1,7*	- 4,2 ± 2,4*	- 4,6 ± 1,7*
Evolution du score LS†	--	--	- 4,2 ± 10,7*	- 0,3 ± 14,6*

* : écart-type ; † : comparaison entre groupes non significative, test de wilcoxon.

4.1.1.2 Autres données de la littérature

Recommandation de bonne pratique - Afssaps⁵, 2005

Dans les études comparatives recensées il n' a pas été mis en évidence de différence entre la nafaréline et les autres agonistes de la GnRH sur le score rAFS et sur les douleurs. Le résumé des recommandations ne différencie pas les agonistes de la GnRH entre eux.

Recommandation du RCOG - 2006⁶

Cette recommandation ne différencie pas les agonistes de la GnRH entre eux.

Recommandation pour la pratique clinique – CNGOF - 2006⁷

Cette recommandation ne différencie pas les agonistes de la GnRH entre eux et précise que « L'utilisation de ces traitements doit se faire selon les schémas définis par l'Afssaps en 2005 ».

Rapport du Practice Committee of the American society for Reproductive Medicine⁸

Dans ce rapport, les agonistes de la GnRH ne sont pas différenciés entre eux.

⁵ Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose) – argumentaire - Afssaps – décembre 2005

⁶ -The investigation and management of endometriosis – Royal College of Obstetricians and Gynecologists – Green-top Guideline n°24 – October 2006

⁷ Prise en charge de l'endométriose (2006) – CNGOF – recommandations pour la pratique clinique – www.cngof.asso.fr

⁸ Treatment of pelvic pain associated with endometriosis - Practice Committee of the American society for Reproductive Medicine - Fertil Steril. 2008 ;90 :S260-9.

4.1.2 Désensibilisation hypophysaire

4.1.2.1 Protocole court

Les données des études ayant utilisé le protocole court figurent dans le *tableau 2*.

Tableau 2 : études ayant utilisé le protocole court

Etude	NAF 114 ⁹	NAF116 ¹⁰
Méthode	Etude ouverte, randomisée, de recherche de dose, comparant 2 posologies de nafaréline : 400 µg/j et 800 µg/j	Etude ouverte, randomisée, en groupes parallèles comparant la nafaréline à la triptoréline.
Critère d'inclusion	- 24 à 27 ans, - stérilité tubaire pure ou associée à une endométriose (stade I ou II), - moins de 5 tentatives de FIV	- 18 à 38 ans, - stérilité sans facteur masculin sévère, - moins de 5 tentatives de FIV (sans grossesse)
Traitement :	- Groupes : o Nafaréline :400 µg: 200 µg x 2/j. (n=12) o Nafaréline :800 µg : 400 µg x 2/j (n=15) - Durée : début 1 jour avant celui de l'HMG jusqu'au déclenchement	- groupes : o Nafaréline (NAF) : 400 µg/j : 200µg x 2/j en IN (n=26) o Triptoréline (TRP) : 0,1mg/j en SC (n=14) - durée du traitement : 18 jours
Critères de jugement	Critère principal : nombre de pics spontané de LH (> 2 fois la moyenne des taux des 3 jours précédents). Critères secondaires : nombres d'ovocytes, d'embryons, de grossesses	Critère principal : o taux de grossesses évolutives Critères secondaires : o nombre d'ovocytes, o nombre d'embryons
Résultats	Critère principal : 1 pic de LH dans chaque groupe, sans annulation de la tentative. Critères secondaires : - nombre d'ovocytes prélevés :96 vs 81 - nombre moyen d'embryons transférés par femme : 3,9 ± 1,2 vs 3,2 ± 1,5 - nombre de grossesses : 3 vs 1 - durée moyenne de stimulation : 10 j ± 1 vs 10,1 ± 1.1 j	Critère principal : 4 grossesses évolutives dans le groupe NAF vs 1 dans le groupe TRP (+ 1 dans ce groupe, issue d'un embryon congelé) Critères secondaires : - nombre d'ovocytes ponctionnés/cycle : 5,9 ± 4,6 dans le groupe NAF vs 8,9 ± 5,2 dans le groupe TRP, - nombre d'embryons/cycle : 2 ± 2,2 dans le groupe NAF vs 4,7 ± 3,4 dans le groupe TRP - aucun pic pré-ovulatoire de LH n'a été observé

IN : intranasal , SC : sous cutané ;

L'étude NAF 114 n'ayant pas montré de différence d'efficacité entre les 2 posologies étudiées, la plus faible (400 µg/j) a été recommandée pour les études ultérieures. Dans l'étude NAF 116 l'efficacité de la nafaréline n'a pas été différente de celle de la triptoréline.

4.1.2.2 Protocole long

Les données des études NAF 117, NAF 1370, NAF 609 et NAF 119 (non publiées) ayant utilisé le protocole long, figurent dans le *tableau 3*.

⁹ Lefevre G, Vauthier D, *et al.* FIV :utilisation d'un analogue du,GnRh par voie nasale (nafaréline) en protocole court, comparaison de 2 posologies. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1991;19:469-72

¹⁰ Lopes P, Barriere P, Julou V *et al.*; A randomized comparaison of nafarelin nasal spray and triptorelin SC in a short protocol of stimulation prior to IVF. *Gynecol Endocrinol.* 1993;70 (suppl 7): 45.

Tableau 3 : études ayant utilisé le protocole long

Etudes	NAF 117	NAF 1370
Méthode	Etude ouverte, randomisée (2 :1), comparant, la nafaréline (NAF) à la buséréline (BUS) L'étude comprenait 2 parties : 1) comparaison de NAF 400 à BUS (n = 131) 2) comparaison de NAF 800 à BUS (n = 146)	Etude en 3 groupes parallèles : - partie randomisée en simple aveugle (groupes I et II) comparant la nafaréline à l'absence de traitement par agoniste. - partie ouverte : groupe III
Critère d'inclusion	- femmes de 18 à 38 ans, - stérilité sans facteur masculin sévère, - moins de 5 tentatives de FIV sans grossesse	- femmes de 18 à 40 ans - n'ayant jamais eu de FIV (groupe I et II) - ayant eu des échecs de FIV, jamais traitées par un agoniste de la GnRH (groupe III).
Traitement	Groupes : o NAF 400 (n = 87) : 200 µg x 2/j IN o NAF 800 (n = 99) : 400 µg x 2/j IN o BUS (n = 44 et 47) : 300 µg x 2/j SC.	Groupes : o I (n=5) : stimulation sans agoniste o II (n=6) et III (n=50) : stimulation + nafaréline 400 µg/j (200 µg x 2) IN Durée : 42 à 46 j dont 30 j de désensibilisation puis poursuite du traitement jusqu'au déclenchement (12-16 jours)
Critères de jugement	Critère principal : taux de grossesses évolutives* Critères secondaires : o délai moyen de désensibilisation o % de désensibilisation selon le protocole (E2<50 pg/ml) et selon les investigateurs o taux de ponction, de transfert, de grossesses cliniques †.	Nombre de ponctions, de transferts, de grossesses à terme.
Résultats	Critère principal : 1 ^{ère} partie : 14,9% vs 25% 2 ^{ème} partie : 19,4% vs 17% Critères secondaires : o délai moyen de désensibilisation : 1 ^{ère} partie : 18,3 j ± 6,3 ‡ vs 15,3 j ± 2,7 ‡ 2 ^{ème} partie : 16,3 j ± 4,4 ‡ vs 14,8 j ± 2,1 ‡ o % de patientes désensibilisées selon le protocole 1 ^{ère} partie : 87,4 % vs 88,6 % 2 ^{ème} partie : 85,7 % vs 97,9 % o patientes non désensibilisées selon les investigateurs 1 ^{ère} partie : 2 vs 0 2 ^{ème} partie : 0 o durée moyenne de stimulation (jours) 1 ^{ère} partie : 9,7 ± 2,4 ‡ vs 11,5 ± 2,4 ‡ 2 ^{ème} partie : 10,6 ± 2,3 ‡ vs 11,4 ± 1,9 ‡ o ponctions : 1 ^{ère} partie : 89% (77/87) vs 91% (40/44) 2 ^{ème} partie : 87% (85/98) vs 83% (39/47) o transferts : 1 ^{ère} partie : 77% (67/87) vs 77% (34/44) 2 ^{ème} partie : 78% (76/98) vs 72% (34/47) o grossesse cliniques † : 1 ^{ère} partie : 17% (15/87) vs 27% (12/44) 2 ^{ème} partie : 20% (20/98) vs 23% (11/47)	-Ponctions : Groupe I : 3/5 Groupe II : 2/6 Groupe III : 37/50 (74%) - Transferts : Groupe I : 2/5 Groupe II : 1/6 Groupe III : 33/50 (66%) - Grossesses à terme : Groupe I : 1/5 Groupe II : 0/6 Groupe III : 10/50 (20%)

IN : intranasal , SC : sous cutané ; * : grossesse intra-utérine avec activité cardiaque à l'échographie entre J_{T+29} et J_{T+62} ; † : présence de sacs embryonnaires quelle que soit leur localisation (GEU incluses) et leur évolutivité (absence d'activité cardiaque incluse) ; . ‡ : écart-type

Tableau 3 : études ayant utilisé le protocole long (suite)

Etude	NAF 609	NAF 119
Méthode	Etude ouverte, randomisée comparant 4 dosages de nafaréline.	Etude ouverte, non contrôlée
Critère d'inclusion	- femmes de 18 à 40 ans, - 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} tentative de FIV - stérilité tubulaire bilatérale ou infertilité d'au moins un an, avec une ovulation et une phase lutéale normale - pas d'allergie aux agonistes de la GnRH.	- femmes en âge de procréer (âge NP) (les femmes incluses étaient âgées de 23 à 45 ans)
Traitement	Durée : 3 semaines de désensibilisation puis poursuite du traitement jusqu'au déclenchement (11-12 jours) pour chaque groupe. Groupes : ○ I (n=27) : 400 µg x 2/j pendant 3 semaines puis 200 µg x 2/j jusqu'au déclenchement. ○ II (n=32) : 200 µg x 3/j jusqu'au déclenchement ○ III (n=10) : 200 µg x 3/j pendant 3 semaines puis 200 µg x 2/j jusqu'au déclenchement. ○ IV (n=32) : 200 µg x 2/j jusqu'au déclenchement	- 200 µg x 2/j à partir du 20-25 ^{ème} jour d'un cycle jusqu'à ce que les critères de désensibilisation soient atteints : E ₂ <50 pg/ml, P<0,6 ng/ml, FSH et LH<5 mUI/ml - n=69
Critères de jugement	- délai de désensibilisation (j)* - taux de déclenchements, de transferts, naissances d'enfants vivants.	- taux de déclenchements, de transferts, de grossesses
Résultats	- délai de désensibilisation ○ I : 10,1 j ± 1,5† ○ II : 9,55 j ± 2† ○ III : 10 j ± 1,8† ○ IV : 9,8 j ± 1,8 † - déclenchements ○ I : 25/27 (92,6%) ○ II : 29/32 (90,6%) ○ III : 8/10 (80%) ○ IV : 30/32 (93,7%) - transferts ○ I : 22/27 (81,5%) ○ II : 26/32 (81,2%) ○ III : 8/10 (80%) ○ IV : 29/32 (90,6%) - naissances d'enfants vivants ○ I : 5/27 (18,5%) ○ II : 6/32 (18,7%) ○ III : 6/10 (60%) ○ IV : 4/32 (12,5%)	- déclenchements : 65/69 (94,2%) - transferts : 56/69 (81,2%) - grossesses cliniques : 15/69 (21,7%) - grossesses évolutives : 12/69 (17,4%)

* : délai entre le début du traitement et le jour où le taux d'estradiol est devenu inférieur à la « valeur contrôle » (non définie) du laboratoire local ; † : écart type ; NP : non précisé

L'étude NAF 117 n'a pas mis en évidence de différence d'efficacité sur le taux de grossesses évolutives, de ponctions, de transferts, de grossesses cliniques entre la nafaréline et la busaréline.

Dans les études NAF 1370 et NAF 609, les effectifs de certains groupes étaient trop faibles pour effectuer une comparaison statistique des résultats d'efficacité.

4.1.2.3 Méta-analyse 2001¹¹

Méthode :

Cette méta-analyse avait pour but de comparer l'efficacité de la nafaréline à celle des autres agonistes de la GnRH en procréation médicalement assistée. La recherche bibliographique a porté sur la période janvier 1980 - juillet 1998.

Les critères d'inclusion des études ont été :

- études randomisées, contrôlées,
- comparant la nafaréline à d'autres agonistes de la GnRH comme adjuvant à la stimulation ovarienne dans les FIV, les transferts d'embryons, les GIFT ou les ZIFT,
- incluant des patientes âgées de 15 à 44 ans,
- avec au moins 1 critère d'efficacité disponible relatif à la procréation médicale assistée,
- rapports cliniques disponibles en anglais.

Les critères d'efficacité étaient :

- taux de grossesses cliniques par transfert d'embryon (une grossesse était définie par la présence à l'échographie d'une activité cardiaque fœtale),
- taux de cycle annulés (sans ponction d'ovocyte),
- taux sanguin d'œstradiol le jour de l'administration d'HCG (pic d'œstradiol),
- nombre moyen d'ovocytes prélevés par tentative,
- taux de fertilisation (nombre moyen d'ovocytes fertilisés/nombre moyen d'ovocytes prélevés),
- nombre moyen d'ampoules d'HMG/FSH,
- nombre moyen de jours stimulation avant ponction.

Résultats :

Neuf études ont été retenues, dont 6 publiées et 3 non publiées (1 rapport clinique, 1 poster et 1 abstract).

Ces 9 études ont inclus un total de 1014 femmes, dont 597 traitées par nafaréline, 348 par buséreléline, 55 par leuprolide et 14 par triptoréline. Les posologies de la nafaréline ont été 200 µg 2/j pour 7 études, 200 µg 3/j pour 1 étude et 400 µg 2/j pour 3 études.

Le protocole long a été utilisé dans 7 études et le protocole court dans 2 études.

Les résultats des tests d'homogénéité ne sont pas mentionnés dans la publication.

- Taux de grossesses (4 études)

Les taux de grossesse par transfert d'embryon n'ont pas différencié entre les patientes traitées par nafaréline (184 cycles) et celles traitées par les autres agonistes de la GnRH (133 cycles) : 32% vs 32%, OR : 0,93 ; IC95% [0,57 ; 1,51].

- Annulations de cycles (7 études)

Les pourcentages d'annulations de cycles n'ont pas différencié entre les patientes traitées par nafaréline (n=385) et celles traitées par les autres agonistes de la GnRH (n= 312) : 5% vs 6% ; OR : 0,88 ; IC95% [0,44 ; 1,79].

- Nombre moyen d'ovocytes prélevés (9 études)

Le nombre moyen d'ovocytes prélevés n'a pas différencié entre les patientes traitées par nafaréline (n=540) et celles traitées par les autres agonistes de la GnRH (n=391). ES : 0,04 ; IC95% [-0,09 ; 0,18].

- Pic d'œstradiol (6 études)

Il n'a pas été mis en évidence de différence pour ce critère. ES : 0,13 ; IC95% [-0,10 ; 0,37].

- Taux de fécondation (9 études)

Il n'a pas été mis en évidence de différence pour ce critère : 77% vs 72% ; OR : 1,05 ; IC95% [0,90 ; 1,23].

¹¹ Wong JM *et al.* Efficacy of Nafarelin in assisted reproductive technology: a meta-analysis. Hum. Reprod. 2001; 7:92-101

- Journées de traitement par HMG/FSH (4 études)

La durée moyenne de stimulation ovarienne a été significativement plus courte sous nafaréline (n=247) qu'avec les autres agonistes de la GnRH (n= 147) : 9,9 jours vs 10,5 jours ; ES, -0,49 ; IC95% [-0,70 ; -0,28] ; p<0,05).

- Nombre d'ampoules de HMG/FSH (7 études)

Le nombre moyen d'ampoules de HMG/FSH a été significativement moindre sous nafaréline (n= 308) qu'avec les autres agonistes (n=223) : 29,9 ampoules vs 34,8 ; ES : -0,49 ; IC95% [-0,87 ; -0,10], p<0,05.

Au total, cette méta-analyse n'a pas mis en évidence de différence entre SYNAREL et les autres agonistes de la GnRH pour les taux de grossesses, les pourcentages d'annulations de cycles, le nombre moyen d'ovocytes prélevés. Seuls la durée moyenne de stimulation et le nombre moyen d'ampoules de HMG/FSH utilisées ont été significativement plus faibles sous traitement par SYNAREL comparativement aux autres agonistes.

4.1.2.4 Méta-analyse 1997 (non publiée)

Cette méta-analyse avait pour but de comparer l'efficacité de la nafaréline à celle des autres agonistes de la GnRH en procréation médicalement assistée.

Douze études ont été incluses dont 4 non publiées (2 rapports d'études cliniques, 1 poster et 1 abstract) ; 9 de ces études étaient incluses dans la méta-analyse de 2009. Au total, 1724 patientes ont été incluses dans ces études, dont 943 sous nafaréline. Il n'est pas fait mention de tests d'homogénéité dans le rapport.

Cette méta-analyse n'a pas mis en évidence de différence significative entre SYNAREL et les autres agonistes de la GnRH pour le taux de grossesses par transfert, le nombre de naissances vivantes, le taux de fécondation, le nombre d'embryons transférés, le nombre d'ovocytes prélevé, le taux de cycles interrompus.

Le taux de clivages a été significativement plus élevé sous nafaréline (3 études ; OR = [1,23 ; IC95% 1,12 ; 1,50]).

Le taux de grossesses multiples (3 études ; OR = 0,59 ; IC 95% [0,36 ; 0,98]), le nombre d'ampoules de HMG/FSH consommées (9 études ; ES = - 0,36 ; IC 95% [- 0,49, -0,24]) et le nombre de journées de traitement par HMG/FSH (4 études ; ES = -0,24 ; IC 95% [-0,37 ; - 0,10]) ont été significativement plus faibles sous nafaréline.

4.1.2.5 Données de la littérature

Une revue systématique¹² a comparé l'efficacité sur la FIV des agonistes de la GnRH administrés en doses quotidiennes à celle des agonistes à action retard. Les résultats de 2 agonistes à administration quotidienne (buséréline et nafaréline) ont été combinés dans les méta-analyses. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 types d'agonistes pour le taux de grossesses cliniques. La durée de stimulation et le nombre d'ampoules de gonadotrophines employées ont été significativement plus élevés sous traitement par agonistes à administration retard.

La recommandation de bonne pratique de l' Afssaps (2004)¹³ précise qu'aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre les divers agonistes de la GnRH. Comparativement aux formes à action rapide, les formes à libération prolongée induisent une désensibilisation hypophysaire plus profonde et plus durable, dont il faut tenir compte dans l'utilisation des gonadotrophines.

¹² Albuquerque LE *et al.* Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005,

¹³ Les médicaments inducteurs de l'ovulation – recommandation de bonne pratique- Afssaps 2004

4.2. Tolérance

4.2.1 Endométriose

4.2.1.1 Etude CHENG et al

L'évolution de paramètres du bilan lipidique et du bilan hépatique a été étudiée chez les patientes traitées pendant au moins 90 jours et pour lesquelles les données étaient disponibles avant et à la fin du traitement. Les résultats figurent dans les *tableaux 3 et 4*.

Tableau 3 : évolution du bilan lipidique

	J0-J90		J0-J180	
	Nafaréline (n=21)	Danazol (n=23)	Nafaréline (n=21)	Danazol (n=23)
LDL-cholestérol (mg/dl)	6,6 ± 30,6*†	31,5 ± 33,5*†	13,9 ± 21,9*†	34,3 ± 47,4*†
HDL-cholestérol (mg/dl)	1,3 ± 7,1*†	- 21,3 ± 9,9*†	2,4 ± 8,2*†	- 20,6 ± 10,4*†
Cholestérol total (mg/dl)	8,2 ± 34,3*	- 0,1 ± 33,2*	14,2 ± 25,3*	2,4 ± 32,9*
Triglycérides (mg/dl)	10,4 ± 150,5*	- 10,3 ± 27*	- 21,7 ± 94*	- 1,7 ± 32,4*

* : écart-type ; † : comparaison entre groupes p<0,05, test de wilcoxon

Le LDL-cholestérol a augmenté en moyenne dans les 2 groupes à J90 et J180, l'augmentation a été significativement plus élevée dans le groupe traité par danazol.

Le HDL-cholestérol a diminué en moyenne dans le groupe traité par danazol à J90 et J180, l'évolution de ce paramètre a été significativement différente entre les groupes à J90 et J180.

Tableau 4 : évolution du bilan hépatique

	J0-J180	
	Nafaréline (n=23)	Danazol (n=20)
Phosphatases alcalines (U/l)	15 ± 13,9*†	- 3,1 ± 15,4*†
ASAT (U/l)	6,4 ± 12,6*	12,2 ± 13*
ALAT (U/l)	11,6 ± 19*†	31 ± 38,8*†

* : écart-type ; † : comparaison entre groupes p<0,05, test de wilcoxon

L'évolution des phosphatases alcalines et des ALAT a été significativement différente entre les groupes.

Evénements indésirables

Les événements indésirables ont été recueillis pour 29 patientes du groupe nafaréline et 30 patientes du groupe danazol. Dans le groupe nafaréline, les événements indésirables les plus fréquents ont été des vaginites. Dans le groupe danazol, les événements indésirables les plus fréquents ont été une prise de poids et de l'acné.

4.2.1.2 Autres données de la littérature

La recommandation de bonne pratique de l' Afssaps⁵ mentionne, pour l'ensemble des agonistes de la GnRH, les principaux effets indésirables suivants :

- Des réactions allergiques à type d'urticaire, de rash, de prurit et d'exceptionnels œdèmes de Quincke ont été signalés.
- Des effets indésirables liés au mode d'action du produit et à l'hypoestrogénie induite, tels que : bouffées de chaleur, céphalées, modification de la libido, sécheresse vaginale, dyspareunie, instabilité émotionnelle, asthénie, diminution du volume mammaire.
- L'utilisation prolongée des analogues de la GnRH peut induire une perte osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose.

Le rapport du Practice Committee of the American society for Reproductive Medicine⁷ et la recommandation du RCOG⁸ mentionnent aussi le risque de perte osseuse lorsque les agonistes de la GnRH sont utilisés sans "add back therapy" (compensation de l'hypoestrogénie).

4.2.2 Désensibilisation hypophysaire

4.2.2.1 Etudes cliniques et méta-analyses

Deux études (NAF 116 et 117) ont comparé l'acceptabilité de la nafaréline à celle d'un agoniste administré par voie sous cutanée : la proportion de patientes « contentes » ou « très contentes » a été de 70,8 à 91% dans les groupes nafaréline, et de 36 à 62,5% dans les groupes triptoréline et buséréline

Les événements indésirables les plus fréquents dans les groupes traités par nafaréline ont été céphalées, bouffées de chaleur et métrorragies.

Deux études ont comparé la nafaréline à un autre agoniste la GnRH :

- Etude NAF 116 (nafaréline vs triptoréline) :
Les événements indésirables les plus fréquents ont été : céphalées (20% vs 7,5%), douleurs pelviennes (16% vs 38,5%), nausées (8% vs 0%) ; il n'a pas été mentionné de réactions d'irritation nasale ou de gêne ORL.
- Etude NAF 117 :
Des réactions au point d'injection ont été observées sous buséréline chez 5% (1^{ère} partie de l'étude) et 2% (2^{ème} partie) des patientes ; des réactions au niveau de la sphère ORL ont été observées sous nafaréline chez 7% (1^{ère} partie de l'étude) et 4% (2^{ème} partie) des patientes.

Les événements indésirables le plus fréquemment mentionnés dans les méta-analyses sous traitement par agonistes de la GnRH ont été bouffées de chaleur et céphalées.

4.2.2.2 Données de la littérature

La recommandation de bonne pratique de l'Afssaps¹³ (2004) mentionne les effets indésirables suivants :

- kystes ovariens fonctionnels : ils sont liés à l'effet gonadotrope stimulant initial des agonistes de la GnRH.
- hyperstimulation ovarienne : l'association d'agonistes de la GnRH et de gonadotrophine induit un risque d'hyperstimulation ovarienne plus élevé que celui observé avec les gonadotrophines seules.
- autres effets indésirables : métrorragies, réactions allergiques locales et générales, céphalées, signes fonctionnels mineurs et transitoires liés à l'hypoestrogénie : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale.

4.3. **Conclusion**

Dans le traitement de l'endométriose, l'étude Cheng *et al*, n'a pas montré de différence significative d'efficacité entre la nafaréline et le danazol ; les données de la littérature de permettent pas de différencier l'efficacité des différents agonistes de la GnRH.

Désensibilisation hypophysaire

Deux essais cliniques ont étudié l'efficacité de la nafaréline en protocole court (administration pendant la phase de stimulation de l'ovulation) :

- une étude a comparé l'administration quotidienne de 400 µg/j et 800 µg/j. En l'absence de différence significative, la dose de 400 µg/j a été recommandée pour les études ultérieures,
- une étude ouverte randomisée a comparé la nafaréline à la triptoréline. Elle n'a pas montré de différence d'efficacité (taux de grossesses évolutives) entre les deux produits.

Quatre essais cliniques ont étudié l'efficacité de la nafaréline en protocole long (administration en désensibilisation et pendant la phase de stimulation de l'ovulation) :

- une étude ouverte randomisée a n'a pas montré de différence pour le taux de grossesses évolutives entre la nafaréline et la buséréline (administration quotidienne),

- une étude randomisée en simple aveugle a comparé la nafaréline à l'absence de traitement par agoniste : il y a eu 1 grossesse à terme/5 cycles dans le groupe sans agoniste et 0/6 dans le groupe nafaréline ; dans la partie ouverte de cette étude, il y a eu 10 grossesses à terme/50 cycles (20%). Une autre étude randomisée ouverte a comparé 4 dosages de nafaréline : le pourcentage de naissances d'enfants vivants par cycle de stimulation a été compris entre 12,5% et 60% selon les groupes. En raison du faible effectif de certains groupes de ces 2 études, il n'a pas été effectué de comparaison statistique.
- dans une étude ouverte non contrôlée, le pourcentage de grossesses évolutives par cycle a été de 17,4%

Deux méta-analyses ayant 9 études en commun n'ont pas montré de différence significative d'efficacité (pourcentage de grossesses) entre la nafaréline et d'autres agonistes de la GnRH.

Les données de la littérature ne mentionnent pas non plus de différence sur le plan de l'efficacité entre les différents agonistes de la GnRH ;

Tolérance

Pour l'ensemble des agonistes de la GnRH, les principaux effets indésirables suivants sont mentionnés dans la littérature :

- perte osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose en cas d'utilisation prolongée dans le traitement de l'endométriose sans compensation de l'hypoestrogénie induite,
- effets indésirables liés à l'hypoestrogénie induite tels que bouffées de chaleur, modifications de la libido, sécheresse vaginale,
- réactions allergiques à type d'urticaire, de rash, de prurit, exceptionnels œdèmes de Quincke,
- dans le cadre de la FIV, kystes fonctionnels et risque d'hyperstimulation ovarienne plus élevé qu'avec l'utilisation des gonadotrophines seules.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Cette spécialité est trop peu prescrite pour figurer dans les panels dont on dispose.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

6.1.1 Endométriose

Les douleurs dues à l'endométriose peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important

Intérêt de santé publique

L'endométriose est une maladie fréquente et pouvant altérer la qualité de vie. Son fardeau de santé publique est difficilement quantifiable.

Il existe un besoin thérapeutique à améliorer la prise en charge de ces patientes, qui ne constitue pas toutefois un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il n'y a pas d'impact démontré en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie pour la spécialité SYNAREL.

En conséquence, la spécialité SYNAREL ne présente pas d'intérêt de santé publique dans cette indication.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important

6.1.2 Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation.

L'infertilité altère profondément la qualité de vie des couples.

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important

Intérêt de santé publique

L'infertilité ne présente pas de caractère de gravité mais elle altère profondément la qualité de vie des couples et peut avoir des conséquences psychologiques non négligeables.

Le fardeau de santé publique représenté par l'infertilité peut être considéré comme faible,

L'amélioration de la prise en charge des troubles de la fertilité n'a pas été identifiée en tant que telle comme priorité de santé publique (Loi de santé publique 2004) mais elle constitue un besoin sociétal.

Au vu des données disponibles, il n'y a pas d'impact démontré en termes de stimulation ovarienne ni d'amélioration de la qualité de vie pour la spécialité SYNAREL.

En conséquence, la spécialité SYNAREL ne présente pas d'intérêt de santé publique dans cette indication.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important

6.2. Amélioration du service médical rendu

Synarel n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres agonistes de la GnRH à administration quotidienne dans le traitement de l'endométriose.

Synarel n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la dans la stratégie thérapeutique de la désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

6.3.1 Endométriose⁵

Les agonistes de la GnRH sont recommandés en première intention dans le traitement de l'endométriose profonde avec localisations sous péritonéales et de l'endométriose modérée. En cas d'infertilité associée à une endométriose de stade III et IV de la classification AFS révisée, on peut discuter l'utilisation du traitement médical préopératoire par les analogues de la GnRH, dans le but de faciliter le geste opératoire. Les agonistes de la GnRH en préopératoire permettent de réaliser l'intervention chirurgicale dans de meilleures conditions et d'avoir moins d'adhérences secondaires à la chirurgie.

6.3.2 Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation

L'utilisation des agonistes de la GnRH est recommandée dans la prévention de l'ovulation prématurée au cours de la stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines en vue d'une procréation médicalement assistée^{13, 14}

Les protocoles longs utilisant les agonistes de la GnRH sont les plus utilisés en France^{13, 15}

6.4. Population cible

6.4.1 Endométriose

La population cible de SYNAREL dans cette indication correspond :

- aux formes sévères d'endométriose (endométriose profonde avec localisations sous péritonéales) ;
- aux formes modérées d'endométriose ;
- aux infertilités associées à une endométriose de stade III et IV en traitement préopératoire afin de faciliter le geste opératoire.

La prévalence de l'endométriose toutes formes confondues dans la population générale féminine serait de 5 à 10 %^{16,17} soit 740 000 à 1,5 million de femmes potentiellement atteintes d'endométriose en France¹⁸. Toutes les femmes atteintes d'endométriose ne relèvent pas d'un traitement par analogue de la GnRH.

Les données épidémiologiques ne permettent pas de quantifier avec précision les trois groupes de patientes identifiés :

- d'après les données du PMSI-MCO 2009, le nombre de séjours pour endométriose a été de 19 993 en France¹⁹. En supposant que ces patientes appartiennent à l'un des 3 groupes constituant la population cible et qu'une patiente correspond à un séjour, on estime à environ 20 000 le nombre annuel de patientes hospitalisées pour une endométriose correspondant à la définition de la population cible.

- il n'a pas été trouvé de données épidémiologiques permettant d'estimer le nombre de patientes appartenant à l'un des 3 groupes de la population cible mais non hospitalisées.

¹⁴ Fertility : assessment and treatment for people with fertility problems – Guideline 11 - NICE 2004.

¹⁵ Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines – recommandation - Afssaps actualisation 2007

¹⁶ Olive, D.L. and L.B. Schwartz, Endometriosis. N Engl J Med, 1993. 328(24): p. 1759-69.

¹⁷ Lu, P.Y. and S.J. Ory, Endometriosis: current management. Mayo Clin Proc, 1995. 70(5): p. 453-63.

¹⁸ Nombre de femmes entre 15 et 49 ans en France au 1 janvier 2010 : 14 838 802 (source : <http://www.insee.fr>)

¹⁹ Nombre de séjours avec diagnostic principal d'endométriose (CIM-10 N80) d'après la base nationale publique et privée du PMSI-MCO 2009 (source : <http://www.atih.sante.fr/>)

La population cible de Synarel dans l'endométriose n'est donc pas évaluable.

6.4.2 Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation

D'après l'Agence de la biomédecine, 52 334 tentatives de fécondation in vitro (avec ou sans ICSI) ont été recensées en 2007 et l'activité d'AMP de l'année 2007 était assez comparable à celle des années précédentes²⁰.

Sur ces bases, la population cible de SYNAREL dans l'induction de l'ovulation correspondrait à environ 52 340 tentatives par an.

6.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV). L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus. La durée du traitement est limitée à 6 mois. Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la nafaréline ou par un autre analogue de la GnRH », aux posologies de l'AMM.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication « Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons. » aux posologies de l'AMM.

6.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

6.5.2 Taux de remboursement : 65%.

²⁰ Agence de la biomédecine – Bilan des activités de procréation et génétique humaines en France en 2007