



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 septembre 2010

ELONVA 100 µg/0,5 ml, solution injectable
B/ 1 seringue préremplie + 1 aiguille (CIP : 374 590-1)
ELONVA 150 µg/0,5 ml, solution injectable
B/ 1 seringue préremplie + 1 aiguille (CIP : 374 591-8)

Laboratoires SCHERING-PLOUGH

Corifollitropine alfa

Code ATC (2010) : G03GA09

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique ou en endocrinologie et métabolisme.

Date de l'AMM : 25 janvier 2010

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Corifollitropine alfa

1.2. Originalité

La corifollitropine alfa est le premier stimulant folliculaire à activité prolongée. C'est une glycoprotéine produite par la technique de l'ADN recombinant.

1.3. Indication

« Stimulation ovarienne contrôlée (SOC) en association avec un antagoniste de la 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). »

1.4. Posologie et mode d'administration

« Le traitement par Elonva doit être initié par un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.

Posologie

Chez les femmes de poids corporel ≤ 60 kilogrammes, la dose unique préconisée est de 100 microgrammes.

Chez les femmes de poids corporel > 60 kilogrammes, la dose unique préconisée est de 150 microgrammes.

Stimulation le 1er jour :

Elonva doit être administré en une injection unique sous-cutanée, de préférence dans l'abdomen, au début de la phase folliculaire du cycle menstruel. Les doses recommandées d'Elonva n'ont été déterminées que dans un protocole de traitement utilisant un antagoniste de la GnRH.

Stimulation au 5ème et 6ème jour :

Le traitement par un antagoniste de la Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) doit être commencé le 5ème ou le 6ème jour de la stimulation en fonction de la réponse ovarienne, c'est à dire du nombre et de la taille des follicules en croissance et/ou du taux d'estradiol circulant. L'antagoniste de la GnRH est utilisé pour prévenir les pics prématurés d'Hormone Lutéinisante (LH).

Stimulation au 8ème jour :

Sept jours après l'injection d'Elonva, le traitement peut être poursuivi par des injections quotidiennes d'Hormone Folliculo-Stimulante (recombinante) (FSH(rec)) jusqu'à ce que le critère de déclenchement de la maturation ovocytaire finale (3 follicules ≥ 17 mm) soit atteint. La dose quotidienne de FSH(rec) sera ajustée en fonction de la réponse ovarienne. Chez les femmes répondant de façon normale au traitement, une dose journalière de 150 UI de FSH(rec) est conseillée. En fonction de la réponse ovarienne, la FSH(rec) peut ne pas être administrée le jour de l'administration de la Gonadotrophine Chorionique humaine (hCG). En général, un développement folliculaire adéquat est obtenu en moyenne vers le 9ème jour de traitement (6 à 18 jours de traitement sont habituellement suffisants).

Dès que 3 follicules ≥ 17 mm sont observés, une injection unique de 5000 à 10 000 UI d'hCG est administrée le jour même ou le jour suivant pour induire la maturation folliculaire finale. Dans le cas d'une réponse ovarienne excessive, se référer aux recommandations données dans la section 4.4 afin de minimiser le risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO).

Populations particulières

Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance rénale. L'élimination de la corifollitropine alfa pouvant être diminuée chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale, l'utilisation d'Elonva chez ces femmes n'est pas recommandée.

Insuffisance hépatique: Bien qu'il n'existe pas de données chez les patientes présentant une insuffisance hépatique, il est peu probable que l'insuffisance hépatique affecte l'élimination de la corifollitropine.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Elonva dans la population pédiatrique dans l'indication approuvée.

Mode d'administration

L'injection sous-cutanée d'Elonva peut être effectuée par la femme elle-même ou son partenaire, à condition que le médecin ait fourni des instructions appropriées. L'auto injection d'Elonva ne devra être réalisée que par des patientes motivées, correctement formées et pouvant disposer de conseils avisés. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

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
G03GA09	: Corifollitropine alfa

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables
Sans objet

2.2.2 Médicaments non strictement comparables
Gonadotrophines indiquées en stimulation de la croissance folliculaire multiple, en administration quotidienne.

Activité FSH

DCI (origine)	Spécialité	Forme pharmaceutique	Indication
Follitropine alfa (recombinante)	GONAL-f® 75 UI 450 UI/0,75 ml 1 050 UI/1,75 ml	Poudre et solvant pour solution injectable, administration par voie sous-cutanée	- 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. - Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène. - Stimulation de la croissance folliculaire multiple, chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) telles que la Fécondation In Vitro (FIV), le transfert intratubaire de gamètes (GIFT) et le transfert intratubaire de zygotes (ZIFT).
	GONAL-f® 300 UI/0,5 ml 450 UI/0,75 ml 900 UI/1,5 ml	Solution injectable en stylo pré-rempli, administration par voie sous-cutanée	
Follitropine bêta (recombinante)	PUREGON® 50 UI/0,5 ml 75 UI/0,5 ml 150 UI/0,5 ml 300 UI/0,36 ml 600 UI/0,72 ml 900 UI/1,08 ml	Solution injectable Administration par voie intramusculaire ou sous-cutanée	Puregon est indiqué pour le traitement de l'infertilité féminine dans les situations cliniques suivantes : - Anovulation (y compris la dystrophie ovarienne polykystique - SOPK) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène. - Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée [par exemple, fécondation <i>in vitro</i> avec transfert d'embryon (FIVETE), transfert de gamètes dans les trompes (GIFT), injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)].
Urofollitropine (urinaire)	FOSTIMON® 150 UI / ml	Poudre et solvant en solution injectable en seringue préremplie administration par voie sous-cutanée	- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par citrate de clomifène. - Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation <i>in vitro</i> (FIV), le transfert intratubaire de gamètes (GIFT) et le transfert intratubaire de zygotes (ZIFT).

Activité FSH et LH

DCI (activité hormonale - origine)	Spécialité	Forme pharmaceutique	Indication
Ménotropine (urinaire)	MENOPUR® 75 UI / 75 UI 1 ml	Poudre et solvant pour solution injectable, administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire	- Traitement de la stérilité, dans les cas où l'anovulation est la seule cause de stérilité : anovulation 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.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé deux études randomisées en double aveugle versus comparateur actif (follitropine bêta, PUREGON). Ces deux études ont été conduites dans le cadre d'une stimulation ovarienne contrôlée en vue d'une fécondation in vitro ou d'une injection intracytoplasmique de spermatozoïde.

3.1. Efficacité

3.1.1 Etude ENGAGE (38819)

Méthode

Etude de non infériorité randomisée (1 :1), en double aveugle (double placebo) versus comparateur actif : PUREGON (FSH recombinante, follitropine bêta).

Principaux critères d'inclusion :

- femmes pour lesquelles une stimulation ovarienne contrôlée pour FIV ou ICSI était indiquée
- âge compris entre 18 et 36 ans
- poids > 60 kg et ≤ 90 kg ; indice de masse corporelle (IMC) compris entre 18 et 32 kg/m²
- cycle menstruel normal de 24 à 35 jours

Principaux critères de non inclusion :

- antécédents d'hyper-réponse ou de syndrome d'hyperstimulation ovarienne
- syndrome des ovaires polykystiques
- compte de follicules antraux > 20
- plus de 3 échecs consécutifs à des tentatives de FIV ou d'ICSI
- réponse ovarienne faible ou insuffisante à une précédente stimulation ovarienne contrôlée
- FSH ou LH > 12 UI/l en début de phase folliculaire
- > 5 cigarettes/jour
- fausses couches spontanées à répétition (3 ou plus).

Traitement :

La stimulation ovarienne était débutée le 2^{ème} ou 3^{ème} jour du cycle

- groupe ELONVA : 1 injection de 150 µg le 1^{er} jour de la stimulation + 1 injection sous cutanée quotidienne de placebo pendant les 7 premiers jours de la stimulation.

- groupe PUREGON : 1 injection sous-cutanée quotidienne de 200 UI de PUREGON pendant les 7 premiers jours de la stimulation +1 injection sous cutanée de placebo le premier jour de la stimulation.
- La dose de PUREGON (ou de placebo de PUREGON) pouvait être réduite à partir du 6^{ème} jour si nécessaire. La stimulation pouvait être continuée après le 8^{ème} jour si nécessaire par PUREGON à dose adaptée (maximum 200 UI/j). L'investigateur pouvait suspendre d'administration de PUREGON pendant un maximum de 3 jours s'il le jugeait utile. La durée maximale de la stimulation était de 19 jours. Le cycle de stimulation pouvait être interrompu en cas de réponse insuffisante ou excessive.

Suppression du pic de LH : ganirelix (antagoniste de la GnRH), 0,25 mg/j du 5^{ème} jour de stimulation jusqu'au déclenchement (5000 ou 10000 UI d'hCG urinaire)

Critères de déclenchement : au moins 3 follicules de diamètre ≥ 17 mm à l'échographie

Deux embryons au maximum étaient transférés 3 à 5 jours après la ponction.

De la progestérone était administrée par voie vaginale ou intramusculaire en support de la phase lutéale à partir du jour de la ponction pendant au moins 6 semaines ou jusqu'aux règles ou jusqu'à un test de grossesse négatif effectué au moins 14 jours après le transfert d'embryon.

Critères de jugement principaux :

- nombre de grossesses évolutives par cycle. Une grossesse évolutive était définie par la présence d'au moins 1 fœtus avec activité cardiaque confirmée par échographie ou doppler, 10 semaines après le transfert ou, en cas de donnée manquante, par la naissance d'un enfant vivant.
- nombre d'ovocytes recueillis par cycle (pour les patientes n'ayant pas eu de ponction, le nombre d'ovocytes était 0).

Principaux critères de jugement secondaires :

- Caractéristiques de la stimulation.

Statistiques :

La détermination du nombre de sujets nécessaires a été basée sur 2 hypothèses :

- marge de non infériorité de 8% : si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence estimée du taux de grossesses évolutives entre les groupes de traitement était supérieure à -8%, ELONVA devait être considéré comme non inférieur à PUREGON
- Taux de grossesses évolutives de 30%

Selon ces hypothèses, pour une puissance de 90%, le nombre minimum de femmes à inclure était de 700 par groupe.

Pour l'analyse des taux de grossesses évolutives, les groupes de traitement ont été comparés à l'aide d'un modèle linéaire généralisé tenant compte de l'âge (< 32 ans ou ≥ 32 ans) et de la région (Europe ou Amérique du Nord).

Pour le nombre d'ovocytes recueillis, un test d'équivalence entre les traitements a été effectué avec une marge d'équivalence pour la différence du nombre d'ovocytes recueillis établie à -3 et + 5 (IC à 95%). Les groupes de traitements ont été comparés en utilisant une ANOVA ajustée sur l'âge (<32 ans vs ≥ 32 ans) et le centre.

Résultats :

Patientes incluses :

Au total, 1509 patientes ont été incluses. Leur répartition figure dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : répartition des patientes en cours d'étude

	ELONVA	PUREGON
Patientes randomisées (n)	757	752
Patientes traitées (ITT) (n)	756	750
Patientes sans déviation majeure au protocole (PP) (n)	739	733
Patientes ayant eu un déclenchement par hCG (n)	733	741
Patientes ayant eu une ponction d'ovocytes (n)	732	742
Patientes ayant eu un transfert d'embryon (n)	672	704

ITT : intention de traiter ; PP : per protocole.

Les principales caractéristiques des patientes traitées figurent dans le *tableau 2*.

Tableau 2 : caractéristique des patientes traitées (ITT)

	ELONVA n=756	PUREGON n=750
Age moyen (ans)	31,5 ± 3,3*	31,5 ± 3,2*
Poids moyen (kg)	68,8 ± 7,6*	68,4 ± 7,3*
IMC moyen (kg/m ²)	24,8 ± 2,8*	24,8 ± 2,7*
Infertilité primaire, % (n)	53,3 (403)	52,4 (393)
Durée de l'infertilité (ans)	3,3 ± 2,4*	3,2 ± 2,2*
Cause de l'infertilité, % (n) †		
- Masculine	51,3 (388)	46,3 (347)
- Tubaire	26,2 (198)	25,5 (191)
- Endométriose	14,4 (109)	15,3 (115)
- Inexpliquée	25,4 (192)	29,5 (221)
- autres	9 (68)	7,8 (58)
Première tentative de FIV, % (n)	75,3 (569)	73,6 (552)

IMC : indice de masse corporelle ; * : écart-type ; † : plusieurs causes pouvaient être associées ;

Critères de jugement principaux :

Leurs résultats figurent dans les *tableaux 3 et 4*.

Tableau 3 : résultats d'efficacité en PP

	ELONVA n=739	PUREGON n=733	Différence estimée
Critère principal : grossesses évolutives* par cycle %, (n)	39,4% (291)	38,5% (282)	1,1 [-3,8 ; 6] †
Co-critère principal : nombre moyen d'ovocytes par cycle	13,7 ± 8,2‡	12,6 ± 6,8‡	1,2 [0,5 ; 2] †

*: présence d'au moins 1 fœtus avec activité cardiaque confirmée par échographie ou doppler, 10 semaines après le transfert ou, en cas de donnée manquante, par la naissance d'un enfant vivant ; † : intervalle de confiance à 95% ; ‡ : écart-type.

Tableau 4 : résultats d'efficacité en ITT

	ELONVA n=756	PUREGON n=750	Différence estimée
Critère principal : grossesses évolutives* par cycle %, (n)	38,9% (294)	38,1% (286)	0,9 [-3,9 ; 5,7] †
Co-critère principal : nombre moyen d'ovocytes par cycle	13,7 ± 8,2‡	12,5 ± 6,7‡	1,2 [0,5 ; 1,9] †

* : présence d'au moins 1 fœtus avec activité cardiaque confirmée par échographie ou doppler, 10 semaines après le transfert ou, en cas de donnée manquante, par la naissance d'un enfant vivant ; † : intervalle de confiance à 95% ; ‡ : écart-type.

La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence estimée du taux de grossesses évolutives par cycle (ELONVA – PUREGON) étant supérieure à -8% en analyse

per protocole, ELONVA a été considéré non inférieur à PUREGON pour le pourcentage de grossesses évolutives par cycle.

L'intervalle de confiance de la différence estimée du nombre moyen d'ovocytes ponctionnés par cycle étant compris dans l'intervalle d'équivalence, ELONVA a été considéré équivalent à PUREGON pour ce critère.

Critères de jugement secondaires :

Leurs résultats figurent dans le *tableau 5*.

Tableau 5 : caractéristiques de la stimulation

	ELONVA n=733*	PUREGON n=741*
Dose PUREGON (UI) du 8 ^{ème} jour au déclenchement †	400 (0-2000)	400(0-1400)
Durée totale de la stimulation †	9 (6 - 18)	9 (6 -15)

* : patientes ayant reçu l'hCG ; † : médiane, min-max ;

3.1.2 Etude ENSURE (107012)

Méthode

Etude d'équivalence randomisée (2 :1), en double aveugle (double placebo) versus comparateur actif : PUREGON (FSH recombinante, follitropine bêta).

Principaux critères d'inclusion :

- femmes pour lesquelles une stimulation ovarienne contrôlée pour FIV ou ICSI était indiquée
- âge compris entre 18 et 36 ans
- poids \leq 60 kg ; indice de masse corporelle (IMC) compris entre 18 et 32 kg/m²
- cycle menstruel normal de 24 à 35 jours.

Principaux critères de non inclusion :

- antécédents d'hyper-réponse ou de syndrome d'hyperstimulation ovarienne
- syndrome des ovaires polykystiques
- compte de follicules antraux > 20
- plus de 3 échecs consécutifs à des tentatives de FIV ou d'ICSI
- réponse ovarienne faible ou insuffisante à une précédente stimulation ovarienne contrôlée
- FSH ou LH > 12 UI/l en début de phase folliculaire
- > 5 cigarettes/jour
- fausses couches spontanées à répétition (3 ou plus).

Traitement :

Le schéma thérapeutique était similaire à celui de l'étude ENGAGE.

Seules les doses d'ELONVA (1 injection de 100 µg) et de PUREGON (150 UI/ jour pendant les 7 premiers jours) ont été différentes.

Critère de jugement principal :

Nombre d'ovocytes recueillis par cycle débuté.

Principaux critères de jugement secondaires :

Caractéristiques de la stimulation.

Statistiques :

L'équivalence entre les deux traitements devait être établie si l'intervalle de confiance de la différence estimée du nombre moyen d'ovocytes par cycle était compris dans l'intervalle d'équivalence prédéfini -3 à + 5.

Au total, 330 patientes devaient être incluses : 220 dans le groupe ELONVA et 110 dans le groupe PUREGON.

Les groupes de traitements ont été comparés en utilisant une ANOVA ajustée sur l'âge (<32 ans vs ≥32 ans) la procédure de fécondation utilisée (FIV ou ICSI) et le centre.

Résultats :

Patientes incluses :

Au total, 396 patientes ont été incluses. Leur répartition figure dans le *tableau 6*.

Tableau 6 : répartition des patientes en cours d'étude

	ELONVA	PUREGON
Patientes randomisées (n)	268	128
Patientes traitées (ITT) (n)	268	128
Patientes ayant eu un déclenchement par hCG (n)	266	127
Patientes ayant eu une ponction d'ovocytes (n)	266	127
Patientes ayant eu un transfert d'embryon (n)	246	121

Aucune patiente n'a arrêté le traitement pour événement indésirable ou n'a eu de déviation majeure au protocole. Les populations en ITT et en per protocole sont donc identiques.

Les principales caractéristiques des patientes incluses figurent dans le *tableau 7*.

Tableau 7 : caractéristique des patientes incluses

	ELONVA n=268	PUREGON n=128
Age moyen (ans)	30,9 ± 3,2*	31,1 ± 3,0*
Poids moyen (kg)	54,1 ± 4,2*	54,4 ± 4,2*
IMC moyen (kg/m ²)	20,5 ± 1,5*	20,6 ± 1,6*
Infertilité primaire, % (n)	60,8 (163)	64,1 (82)
Durée moyenne de l'infertilité (ans)	3,2 ± 2,2*	3,3 ± 2,1*
Cause de l'infertilité, % (n) †		
- Masculine	47,4 (127)	53,9 (69)
- Tubaire	26,1 (70)	24,2 (31)
- Endométriose	11,9 (32)	8,6 (11)
- Inexpliquée	27,6 (74)	25,8 (33)
- autres	3,7 (10)	2,4 (3)
Première tentative de FIV, % (n)	55,2 (148)	60,2 (77)

IMC : indice de masse corporelle ; * : écart-type ; † : plusieurs causes pouvaient être associées ;

Critère de jugement principal :

Les résultats concernant le nombre d'ovocytes recueillis par cycle débuté figurent dans le *tableau 8*.

Tableau 8 : résultats d'efficacité en PP et en ITT

	ELONVA n=268	PUREGON n=128	Différence estimée
nombre moyen d'ovocytes par cycle	13,3 ± 7,3*	10,6 ± 5,9*	2,5 [1,2 :3,9] †

* : écart-type ; † : intervalle de confiance à 95%

L'intervalle de confiance de la différence estimée du nombre moyen d'ovocytes ponctionnés par cycle étant compris dans l'intervalle d'équivalence, ELONVA a été considéré équivalent à PUREGON pour ce critère.

Principaux critères de jugement secondaires :

Les résultats des principaux critères de jugement secondaires figurent dans le *tableau 9*.

Tableau 9 : caractéristiques de la stimulation

	ELONVA n=266*	PUREGON n=127*
Dose PUREGON (UI) du 8 ^{ème} jour au déclenchement †	300 (0-1550)	275(0-1600)
Durée totale de la stimulation†	9 (6 - 15)	9 (6 -15)
Patientes déclenchées avant J8 ou à J8, % (n)	32,8 (88)	39,8 (51)

* : patientes ayant reçu l'hCG ; † : médiane et étendue ;

3.2. Tolérance

3.2.1 Etude ENGAGE (38819)

Les événements indésirables recueillis en cours d'étude figurent dans le *tableau 10*.

Tableau 10 : événements indésirables en cours d'étude

	ELONVA n=755*	PUREGON n=751*
Patientes ayant eu au moins 1 EI (% , n)	63,7% (481)	61,1% (459)
Patientes ayant eu au moins 1 EI sévère (% , n)	7,3% (55)	5,7% (43)
Patientes ayant eu au moins 1 EI grave (% , n)	4,5% (34)	3,7% (28)
Sorties d'essai pour EI (% , n)†	2,1% (16)	0,4% (3)
Patientes ayant eu au moins 1 effet indésirable (% , n)‡	23,4% (177)	24,9% (187)

*1 patiente randomisée dans le groupe PUREGON a été traitée par ELONVA et 2 patientes randomisées dans le groupe ELONVA ont été traitées par PUREGON. Pour l'analyse de tolérance elles ont été comptabilisées dans le groupe de traitement reçu ; EI : événement indésirable ; † : dont 12 syndromes d'hyperstimulation ovarienne dans le groupe ELONVA et 1 dans le groupe PUREGON ; ‡ : relation avec le traitement considérée comme certaine, probable ou possible par l'investigateur.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- céphalées/migraines : 10,5% sous ELONVA vs 15,2% sous PUREGON ;
- nausées : 9,7% vs 10,9% ;
- douleurs pelviennes : 12,1% vs 12,3% ;
- « inconfort pelvien » : 11,5% vs 11,6%

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : « inconfort pelvien » (8,2% vs 8,3%), céphalées (5,0% vs 7,3%), douleurs pelviennes (6,1% vs 5,5%) et fatigue (2,6% vs 2,3).

Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne a été noté dans 7% des cas sous ELONVA versus 6,3% sous PUREGON. Il a été d'intensité modérée à sévère dans 3,9% des cas versus 2,5% et a entraîné une sortie d'essai dans 1,6% des cas versus 0,1%.

3.2.2 Etude ENSURE (107012)

Les événements indésirables recueillis en cours d'étude figurent dans le *tableau 11*.

Tableau 11 : événements indésirables en cours d'étude

	ELONVA n=268*	PUREGON n=128*
Patientes ayant eu au moins 1 EI (% , n)	55,2% (148)	53,5% (69)
Patientes ayant eu au moins 1 EI sévère (% , n)	3 % (8)	4,7% (6)
Patientes ayant eu au moins 1 EI grave (% , n)	7,5% (20)	6,2% (8)
Sorties d'essai pour EI (% , n)†	0	0
Patientes ayant eu au moins 1 effet indésirable (% , n) †	20,9% (56)	24,8% (32)

EI : événement indésirable ; * : une patiente non randomisée a été traitée par PUREGON ; † : relation avec le traitement considérée comme certaine, probable ou possible par l'investigateur.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- « inconfort pelvien » : 10,1% sous ELONVA vs 14,7% sous PUREGON ;
- douleurs pelviennes : 10,4% vs 10,9% ;
- céphalées : 8,2% vs 8,5%

Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne a été noté dans 6,7% des cas sous ELONVA versus 4,7% sous PUREGON. Il a été d'intensité modérée à sévère dans 3,4% des cas versus 1,6% et a entraîné une hospitalisation dans 7 cas (2,6%) sous ELONVA versus 0 sous PUREGON.

3.3. Conclusion

ELONVA a été comparé à PUREGON dans deux études randomisées en double aveugle.

Dans une étude ayant inclus 1509 femmes, ELONVA a été non inférieur à PUREGON (à la dose initiale de 200 UI) pour le pourcentage de grossesses évolutives par cycle : 39,4% vs 38,5%, différence estimée : 1,1 [IC 95% : -3,8 ; 6]

Dans deux études ayant inclus respectivement 1509 et 396 patientes ELONVA a été équivalent à PUREGON (dose initiale de 200 UI dans la première étude, 150 UI dans la seconde) pour le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés par cycle : $13,7 \pm 8,2$ vs $12,6 \pm 6,8$, différence estimée 1,2 [IC 95% : 0,5 ; 2] dans l'une, $13,3 \pm 7,3$ vs $10,6 \pm 5,9$, différence estimée : 2,5 [IC 95% : 1,2 ; 3,9] dans l'autre

L'incidence des syndromes d'hyperstimulation ovarienne a été plus élevée sous ELONVA que sous PUREGON alors que les femmes ayant des antécédents d'hyper-réponse ou de syndrome d'hyperstimulation ovarienne n'avaient pas été incluses. En conséquence, la spécialité est indiquée en association avec un antagoniste de la GnRH et le RCP précise qu'ELONVA est contre indiqué en cas d'antécédents d'hyperstimulation ovarienne ou en cas de stimulation antérieure ayant abouti à plus de 30 follicules de diamètre >11mm ou si le compte de follicules antraux est >20, que son utilisation en association avec un agoniste de la GnRH et chez les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques n'est pas recommandée¹.

Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne d'intensité modérée à sévère était présent dans 3,9% des cas avec ELONVA versus 2,5% avec PUREGON dans la première étude et dans 3,4% des cas versus 1,6% dans la seconde étude.

1 EPAR d'ELONVA : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001106/WC500074789.pdf

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Les spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans la population correspondant à celle des essais cliniques c'est-à-dire à l'exclusion des patientes à risque d'hyperstimulation ovarienne : antécédents d'hyper-réponse ou de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, syndrome des ovaires polykystiques, compte de follicules antraux > 20.

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 importantes.

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

L'amélioration de la prise en charge de l'infertilité à laquelle pourrait contribuer ELONVA n'a pas été identifiée en tant que telle comme priorité de santé publique mais elle constitue un besoin sociétal.

Au vu des données issues d'études d'équivalence ou de non infériorité et compte tenu des alternatives disponibles de stimulation ovarienne contrôlée, il n'est pas attendu d'impact en termes de qualité de vie pour les spécialités ELONVA, en dépit de sa commodité d'injection.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités ELONVA.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités est important dans la population correspondant à celle des essais cliniques c'est-à-dire à l'exclusion des patientes à risque d'hyperstimulation ovarienne : antécédents d'hyper-réponse ou de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, syndrome des ovaires polykystiques, compte de follicules antraux > 20.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ELONVA® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres gonadotrophines indiquées en stimulation de la croissance folliculaire multiple, dont PUREGON, comparateur des études cliniques.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique²

La stratégie thérapeutique devra tenir compte de l'âge de la femme, de la durée de l'infécondité, des facteurs associés et des réponses antérieures.

² Les médicaments inducteurs de l'ovulation – les gonadotrophines – Recommandations - Afssaps - avril 2007

Le maniement des inducteurs de l'ovulation nécessite une formation médicale spécifique et une expérience adaptée. Tous les médicaments inducteurs de l'ovulation, à part le citrate de clomifène, ont une prescription réservée aux spécialistes définis par l'AMM.

L'utilisation des gonadotrophines est recommandée dans la stimulation de l'ovulation en vue d'une fécondation *in vitro* avec ou sans micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde.

La ponction folliculaire et le transfert d'embryons au cours de fécondation *in vitro* ou de techniques apparentées ne peuvent être réalisés que par des praticiens agréés dans un centre autorisé selon le décret de décembre 2006.

Les antagonistes de la GnRH permettent une réduction de la durée de traitement, du nombre d'injections et (dans certaines études) du risque d'hyperstimulation.

4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

ELONVA est un médicament de première intention pour induire le développement de follicules multiples chez les femmes traitées dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation. Il doit être utilisé en association avec un antagoniste de la GnRH et est contre indiqué en cas d'antécédents d'hyperstimulation ovarienne, en cas de stimulation antérieure ayant abouti à plus de 30 follicules de diamètre >11mm ou si le compte de follicules antraux est >20. Son utilisation chez les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques n'est pas recommandée³.

4.4. **Population cible**

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 précédentes⁴.

ELONVA est contre indiqué en cas de risque connu d'hyperstimulation ovarienne. D'après une enquête commanditée par le laboratoire Schering-Plough auprès de 20 médecins pratiquant des FIV⁵, environ 15% des patientes seraient « hyperrépondeuses ».

Sur ces bases, la population cible d'ELONVA correspondrait à environ 44 500 tentatives par an.

4.5. **Recommandations de la Commission de la Transparence**

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 et posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 100%

3 EPAR d'ELONVA : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001106/WC500074789.pdf

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

5 Etude d'évaluation du protocole FIV/ICSI en France. Institut d'études Pascaléo. Rapport non publié – mai 2010