



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	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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 intra- musculaire	- 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

MENTIONS OBLIGATOIRES COMPLETES COMMUNES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Elonva® 100 microgrammes
Elonva® 150 microgrammes
Solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 100 ou 150 microgrammes de corifollitropine alfa* dans 0,5 mL de solution injectable.

*la corifollitropine alfa est une glycoprotéine produite par la technique de l'ADN recombinant à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO).

Excipient(s) à effet notoire :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par injection, c'est-à-dire « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution aqueuse, limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Elonva est indiqué dans la stimulation ovarienne contrôlée (SOC) en association avec un antagoniste de la Gonadotrophin Releasing Hormone (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).

4.2 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

Dans le traitement des femmes en âge de procréer, la dose d'Elonva est basée sur le poids et l'âge.

- Une dose unique de 100 microgrammes est recommandée chez les femmes de poids inférieur ou égal à 60 kilogrammes et âgées de 36 ans ou moins.
- Une dose unique de 150 microgrammes est recommandée chez les femmes :
 - de poids supérieur à 60 kilogrammes, quel que soit l'âge,

- dont le poids est de 50 kilogrammes ou plus et âgées de plus de 36 ans.

Aucune étude n'a été réalisée chez les femmes âgées de plus de 36 ans qui pèsent moins de 50 kilogrammes.

		Poids corporel		
		Moins de 50 kg	50 à 60 kg	Plus de 60 kg
Age	36 ans ou moins	100 microgrammes	100 microgrammes	150 microgrammes
	Plus de 36 ans	Non étudié	150 microgrammes	150 microgrammes

Les doses recommandées d'Elonva n'ont été établies que dans un cycle de traitement utilisant un antagoniste de la GnRH administré à partir du 5^{ème} ou 6^{ème} jour de stimulation (voir aussi rubriques 4.1, 4.4 et 5.1).

Stimulation le 1^{er} 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.

Stimulation au 5^{ème} ou 6^{ème} jour :

Le traitement par un antagoniste de la GnRH doit être commencé le 5^{ème} ou le 6^{ème} jour de la stimulation en fonction de la réponse ovarienne, c'est à dire du nombre et de la taille des follicules en croissance. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut également être utile. L'antagoniste de la GnRH est utilisé pour prévenir les pics prématurés d'Hormone Lutéinisante (LH).

Stimulation au 8^{ème} jour :

Sept jours après l'injection d'Elonva au premier jour de stimulation, la SOC peut être poursuivie 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 \geq 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 9^{ème} jour de traitement (plage de 6 à 18 jours).

Dès que 3 follicules \geq 17 mm sont observés, une injection unique de 5 000 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 à la rubrique 4.4 afin de réduire 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. Le taux d'élimination de la corifollitropine alfa pouvant être diminué chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale, l'utilisation d'Elonva chez ces femmes n'est pas recommandée (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

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 (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Elonva dans la population pédiatrique dans le cadre de 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.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tumeurs de l'ovaire, du sein, de l'utérus, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.
- Saignements vaginaux anormaux (en dehors des menstruations) de cause non déterminée ou non connue.
- Insuffisance ovarienne primaire.
- Kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne.
- Antécédent de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO).
- Un cycle précédent de SOC ayant abouti à plus de 30 follicules ≥ 11 mm mesurés par échographie.
- Un compte basal de follicules antraux > 20 .
- Myomes utérins incompatibles avec la grossesse.
- Malformations des organes reproducteurs incompatibles avec la grossesse.
- Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Evaluation de l'infertilité avant de débuter le traitement

Avant d'entreprendre le traitement, un bilan de l'infertilité du couple est nécessaire. Les examens chez la femme rechercheront tout particulièrement une hypothyroïdie, une insuffisance corticosurrénalienne, une hyperprolactinémie et des tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques pour lesquelles les traitements spécifiques seront prescrits. Les conditions médicales contre-indiquant la grossesse doivent également être évaluées avant de commencer un traitement par Elonva.

Dosage au cours du cycle de stimulation

Elonva est prévu pour une seule et unique injection sous-cutanée. Des injections supplémentaires d'Elonva ne doivent pas être administrées au cours du même cycle de traitement. (voir aussi rubrique 4.2).

Après l'injection d'Elonva, aucun médicament additionnel contenant de la FSH (rec) ne doit être administré avant le 8^{ème} jour de stimulation (voir aussi rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Chez les patientes avec une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, le taux d'élimination de la corifollitropine alfa peut être diminué (voir rubriques 4.2 et 5.2). Par conséquent, l'utilisation d'Elonva chez ces femmes n'est pas recommandée.

Non recommandé avec un protocole agoniste de la GnRH

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'Elonva en association avec un agoniste de la GnRH. Les résultats d'une étude non contrôlée de faible effectif évoquent une réponse ovarienne plus importante avec un agoniste qu'avec un antagoniste de la GnRH. En

conséquence, l'utilisation d'Elonva n'est pas recommandée en association avec un agoniste de la GnRH (voir aussi rubrique 4.2).

Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne (SHSO)

Le SHSO est un syndrome distinct de l'hypertrophie ovarienne simple. Les signes et les symptômes cliniques d'un SHSO d'intensité légère et modérée sont des douleurs abdominales, des nausées, des diarrhées, une augmentation de volume discrète à modérée des ovaires ainsi que des kystes ovariens. Un SHSO sévère peut engager le pronostic vital. Les signes et les symptômes cliniques d'un SHSO d'intensité sévère sont des kystes ovariens de volume important, une douleur abdominale aiguë, des ascites, un épanchement pleural, un hydrothorax, une dyspnée, une oligurie, des anomalies hématologiques et une prise de poids. Dans de rares cas, une thromboembolie veineuse ou artérielle peut survenir en association avec un SHSO. Des anomalies transitoires des tests de la fonction hépatique, évocatrices d'une atteinte hépatique avec ou sans modifications morphologiques à la biopsie hépatique, ont également été rapportées en association avec un SHSO.

Un SHSO peut être provoqué par l'administration d'une hCG et par la grossesse (hCG endogène). Un SHSO précoce apparaît habituellement dans les 10 jours suivant l'administration d'hCG et peut être associé à une réponse ovarienne excessive à la stimulation par les gonadotrophines. Un SHSO retardé apparaît plus de 10 jours après l'administration d'hCG, conséquence des modifications hormonales liées à la grossesse. En raison du risque de développer un SHSO, les patientes doivent être suivies au moins deux semaines après l'administration d'hCG.

Les femmes présentant des facteurs de risque connus pour une réponse ovarienne élevée peuvent être particulièrement sujettes au développement de SHSO après un traitement par Elonva. Pour les femmes ayant leur premier cycle de stimulation ovarienne, et pour lesquelles les facteurs de risque ne sont que partiellement connus, l'observation attentive des premiers signes et symptômes de SHSO est recommandée.

Afin de réduire le risque de SHSO, des contrôles échographiques du développement folliculaire doivent être effectués avant le traitement et à des intervalles réguliers en cours de traitement. La détermination simultanée des taux d'estradiol sérique peut également être utile. Avec les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), le risque de SHSO est augmenté avec 18 follicules ou plus de diamètre supérieur ou égal à 11 mm. Il est conseillé de ne pas administrer l'hCG si on observe un total de 30 follicules ou plus.

En fonction de la réponse ovarienne, les mesures suivantes peuvent être envisagées afin de réduire le risque de SHSO :

- arrêter la stimulation par la gonadotrophine pour une durée maximale de 3 jours (technique dite du « coasting ») ;
- suspendre l'administration d'hCG et annuler le cycle de traitement ;
- administrer une dose inférieure à 10 000 UI d'hCG pour déclencher la maturation finale de l'ovocyte, par exemple 5 000 UI d'hCG ou 250 microgrammes d'hCG-rec (ce qui correspond à environ 6 500 UI) ;
- annuler le transfert d'embryon frais et congeler les embryons ;
- éviter l'administration d'hCG en soutien de la phase lutéale.

Le respect des doses recommandées d'Elonva et du schéma thérapeutique de même que la surveillance étroite de la réponse ovarienne sont importants pour réduire le risque de SHSO. Si un SHSO se développe, une prise en charge standard et appropriée du SHSO devra être mise en place et suivie.

Torsion ovarienne

Des torsions ovariennes ont été rapportées après un traitement par gonadotrophines, y compris Elonva. Les torsions ovariennes peuvent être liées à d'autres conditions, telles que le SHSO, la grossesse, une chirurgie abdominale antérieure, des antécédents de torsions ovariennes et des antécédents ou la présence de kystes ovariens.

Les lésions des ovaires résultant d'une réduction de l'apport sanguin peuvent être limitées par un diagnostic précoce et par une détorsion immédiate.

Grossesse multiple

Des grossesses et des naissances multiples ont été rapportées avec tous les traitements par des gonadotrophines, y compris Elonva. La femme et son partenaire devront être informés des risques éventuels pour la mère (complications pendant la grossesse et l'accouchement) et pour le nouveau-né (faible poids à la naissance) avant de commencer le traitement. Chez les patientes traitées par des techniques d'AMP, le risque de grossesse multiple est principalement lié au nombre d'embryons transférés.

Grossesse extra-utérine

Les femmes infertiles traitées par AMP ont une incidence accrue de grossesses extra-utérines. Il est important de confirmer par une échographie précoce si la grossesse est intra-utérine et d'exclure la possibilité d'une grossesse extra-utérine.

Malformations congénitales

L'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée après une AMP qu'après une conception naturelle. Ceci peut être dû à des caractéristiques parentales (par exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à un taux plus important de grossesses multiples.

Tumeurs de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction

Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et d'autres organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter l'infertilité. Il n'a pas été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

Complications vasculaires

Des événements thromboemboliques, associés ou non au SHSO, ont été rapportés suite à un traitement par gonadotrophines, y compris Elonva. Les thromboses intravasculaires, pouvant provenir de veines ou d'artères, peuvent entraîner une diminution de la circulation sanguine vers les organes vitaux ou vers les extrémités. Les femmes ayant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère ou une thrombophilie, peuvent présenter un risque augmenté d'événements thromboemboliques en conséquence du traitement par gonadotrophines. Chez ces femmes, les bénéfices d'un traitement par gonadotrophines doivent être comparés avec les risques. On doit noter, d'autre part, que la grossesse elle-même expose aussi à un risque augmenté de thrombose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction avec Elonva et d'autres médicaments n'a été réalisée. Etant donné que la corifollitropine alfa n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450, aucune interaction métabolique avec d'autres médicaments n'est attendue.

Elonva peut induire un résultat faussement positif à un test de grossesse sensible au taux d'hCG si le test est réalisé pendant la phase de stimulation ovarienne d'un cycle d'AMP. Cela peut être dû à la réactivité croisée de certains tests de grossesse sensibles au taux d'hCG avec le peptide carboxy-terminal de la sous-unité bêta d'Elonva.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dans le cas d'une exposition involontaire à Elonva en cours de grossesse, les données cliniques ne sont pas suffisantes pour exclure un effet délétère sur cette grossesse. Au cours des études chez l'animal, une toxicité sur les organes de reproduction a été observée (voir données de sécurité préclinique en rubrique 5.3). Elonva ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Elonva ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Elonva est indiqué dans le traitement de l'infertilité (voir rubrique 4.1).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Elonva peut entraîner des vertiges. Les femmes qui présentent des vertiges pendant le traitement doivent être averties de ne pas conduire de véhicules ni utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques avec Elonva (N = 2 397) sont des sensations d'inconfort pelvien (6,0 %), le SHSO (4,3 %, voir aussi rubrique 4.4), des céphalées (4,0 %), des douleurs pelviennes (2,9 %), des nausées (2,3 %), une fatigue (1,5 %) et une sensibilité des seins (1,3 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Le tableau ci-dessous liste les principaux effets indésirables chez les femmes traitées par Elonva dans le cadre d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation conformément aux classes de systèmes d'organes et à la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Réactions d'hypersensibilité, à la fois locales et généralisées, dont rash*
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Sautes d'humeur
Affections du système nerveux	Fréquent Peu fréquent	Maux de tête Vertiges
Affections vasculaires	Peu fréquent	Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	Fréquent Peu fréquent	Nausées Distension abdominale, vomissement, diarrhée, constipation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections musculosquelettiques et systémiques	Peu fréquent	Douleurs dorsales
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Peu fréquent	Avortement spontané
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	SHSO, douleurs pelviennes, sensation d'inconfort pelvien, sensibilité des seins
	Peu fréquent	Torsion ovarienne, douleurs des annexes de l'utérus, ovulation précoce, douleurs mammaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	Hématome au point d'injection, douleur au point d'injection, irritabilité
Investigations	Peu fréquent	Elévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Douleur interventionnelle

* Effets indésirables identifiés au cours de la surveillance post-commercialisation.

Description de certains effets indésirables

De plus, des grossesses extra-utérines et des grossesses multiples ont été rapportées. Elles sont considérées comme étant liées à l'AMP ou à la grossesse qui s'en est suivie.

Dans de rares cas, une thromboembolie a été observée avec un traitement par Elonva. Ceci a également été rapporté sous traitement avec d'autres gonadotrophines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

Plus d'une injection d'Elonva dans un même cycle de traitement ou une trop forte dose d'Elonva et/ou de FSH(rec) peuvent augmenter le risque de SHSO. Pour connaître les mesures permettant de réduire le risque de SHSO, voir rubrique 4.4.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs du système génital, gonadotrophines, code ATC : G03GA09

Mécanisme d'action

La corifollitropine alfa est conçue comme un stimulant folliculaire à effet prolongé ayant le même profil pharmacodynamique que la FSH(rec), mais avec une durée d'activité FSH nettement prolongée. En raison de sa capacité à déclencher et à maintenir la croissance de multiples follicules pendant une semaine entière, une seule injection sous-cutanée de la dose recommandée d'Elonva peut remplacer les sept premières injections quotidiennes d'une FSH(rec), quelle qu'elle soit, dans un cycle de traitement de stimulation ovarienne contrôlée. La longue durée d'action de l'activité FSH a pu être obtenue en ajoutant le peptide carboxy-terminal de la sous-unité bêta de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) à la chaîne bêta de la FSH humaine. La corifollitropine alfa ne possède aucune activité intrinsèque LH/hCG.

Efficacité et sécurité clinique :

Dans trois essais cliniques randomisés, en double-aveugle, le traitement par une injection unique sous-cutanée d'Elonva 100 microgrammes (étude ENSURE) ou 150 microgrammes (études ENGAGE et PURSUE) couvrant les 7 premiers jours d'une SOC a été comparé au traitement par une dose quotidienne de 150, 200 ou 300 UI de FSH(rec), respectivement. L'inhibition hypophysaire a été induite par un antagoniste de la GnRH (injection d'acétate de ganirelix à une dose quotidienne de 0,25 mg) dans chacun des trois essais cliniques.

Dans l'étude ENSURE, 396 femmes saines ayant des cycles ovulatoires normaux, âgées de 18 à 36 ans avec un poids corporel inférieur ou égal à 60 kg, ont été traitées pendant un cycle par 100 microgrammes d'Elonva et par un antagoniste de la GnRH pour l'inhibition hypophysaire dans le cadre d'un programme d'AMP. Le critère principal d'efficacité était le nombre d'ovocytes ponctionnés. La durée totale médiane de stimulation était de 9 jours pour les deux groupes, indiquant que deux jours de FSH(rec) étaient nécessaires pour compléter la stimulation ovarienne à partir du 8^{ème} jour de stimulation (la FSH(rec) était administrée le jour de l'hCG pour cette étude).

Dans l'étude ENGAGE, 1 506 femmes saines ayant des cycles ovulatoires normaux, âgées de 18 à 36 ans avec un poids corporel supérieur à 60 kg et inférieur ou égal à 90 kg, ont été traitées pendant un cycle par 150 microgrammes d'Elonva et par un antagoniste de la GnRH pour l'inhibition hypophysaire dans le cadre d'un programme d'AMP. Les critères principaux d'efficacité étaient à la fois les taux de grossesses en cours et le nombre d'ovocytes ponctionnés. La durée totale médiane de stimulation était de 9 jours pour les deux groupes, indiquant que deux jours de FSH(rec) étaient nécessaires pour compléter la stimulation ovarienne à partir du 8^{ème} jour de stimulation (la FSH(rec) était administrée le jour de l'hCG pour cette étude).

Dans l'étude PURSUE, 1 390 femmes saines ayant des cycles ovulatoires normaux, âgées de 35 à 42 ans avec un poids corporel supérieur ou égal à 50 kg, ont été traitées pendant un cycle par 150 microgrammes d'Elonva et par un antagoniste de la GnRH pour l'inhibition hypophysaire dans le cadre d'un programme d'AMP. Le principal critère d'efficacité était le taux de grossesses évolutives. Le nombre d'ovocytes ponctionnés était un critère d'efficacité secondaire clé. La durée totale médiane de stimulation était de 9 jours pour les deux groupes, indiquant que un jour de FSH(rec) était nécessaire pour compléter la stimulation ovarienne à partir du 8^{ème} jour de stimulation (la FSH(rec) n'était pas administrée le jour de l'hCG pour cette étude).

Nombre d'ovocytes ponctionnés

Dans les trois études, le traitement par une injection unique d'Elonva, 100 ou 150 microgrammes, couvrant les sept premiers jours de la SOC, a abouti à un nombre plus élevé d'ovocytes ponctionnés par rapport à une dose quotidienne de FSH(rec). Cependant, les différences étaient comprises dans les marges d'équivalence prédéfinies (ENGAGE et ENSURE) ou dans les marges de non-infériorité (PURSUE). Voir Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Nombre moyen d'ovocytes ponctionnés dans les études ENSURE, ENGAGE et PURSUE
Population « en intention de traiter » (ITT)

Paramètre	ENSURE (18 – 36 ans) (poids corporel inférieur ou égal à 60 kg)		ENGAGE (18 – 36 ans) (poids corporel supérieur à 60 kg et inférieur ou égal à 90 kg)		PURSUE (35 – 42 ans) (poids corporel supérieur ou égal à 50 kg)	
	Elonva 100 µg	FSH(rec) 150 UI	Elonva 150 µg	FSH(rec) 200 UI	Elonva 150 µg	FSH(rec) 300 UI
	N = 268	N = 128	N = 756	N = 750	N = 694	N = 696
Nombre moyen d'ovocytes	13,3	10,6	13,8	12,6	10,7	10,3
Différence [IC 95 %]	2,5 [1,2 ; 3,9]		1,2 [0,5 ; 1,9]		0,5 [-0,2 ; 1,2]	

Grossesse issue de cycles avec transfert d'embryons frais dans les études ENGAGE et PURSUE

Dans l'étude ENGAGE, la non-infériorité a été démontrée pour les taux de grossesses en cours entre Elonva et FSH(rec), avec le taux de grossesses en cours défini comme la présence d'au moins un fœtus avec une activité cardiaque, évaluée au moins 10 semaines après le transfert d'embryon.

Dans l'étude PURSUE, la non-infériorité a été démontrée pour le taux de grossesses évolutives entre Elonva et FSH(rec), avec le taux de grossesses évolutives défini comme le pourcentage de sujets ayant au moins un fœtus avec une activité cardiaque, évaluée 5 à 6 semaines après le transfert d'embryon.

Les résultats concernant les grossesses issues de cycles avec transfert d'embryons frais dans les études ENGAGE et PURSUE sont résumés dans le Tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Résultats concernant les grossesses issues de cycles avec transfert d'embryons frais dans les études ENGAGE et PURSUE
Population en « intention de traiter » (ITT)

Paramètre	Cycles avec transfert d'embryons frais dans l'étude ENGAGE [†] (18 – 36 ans) (poids corporel supérieur à 60 kg et inférieur ou égal à 90 kg)			Cycles avec transfert d'embryons frais dans l'étude PURSUE [‡] (35 – 42 ans) (poids corporel supérieur ou égal à 50 kg)		
	Elonva 150 µg N = 756	FSH(rec) 200 UI N = 750	Différence [IC 95 %]	Elonva 150 µg N = 694	FSH(rec) 300 UI N = 696	Différence [IC 95 %]
Taux de grossesses évolutives	39,9 %	39,1 %	1,1 [-3,8 ; 5,9]	23,9 %	26,9 %	-3,0 [-7,3 ; 1,4]
Taux de grossesses en cours	39,0 %	38,1 %	1,1 [-3,8 ; 5,9]	22,2 %	24,0 %	-1,9 [-6,1 ; 2,3]
Taux de naissances vivantes*	35,6 %	34,4 %	1,3 [-3,5 ; 6,1]	21,3 %	23,4 %	-2,3 [-6,5 ; 1,9]

[†] Le critère principal d'efficacité dans l'étude ENGAGE était la grossesse en cours (évaluée au moins 10 semaines après le transfert d'embryon)

[‡] Le critère principal d'efficacité dans l'étude PURSUE était le taux de grossesses évolutives défini comme le pourcentage de sujets ayant au moins un fœtus avec une activité cardiaque évaluée 5 à 6 semaines après le transfert d'embryon.

* Le taux de naissances vivantes était un critère secondaire d'efficacité dans les études ENGAGE et PURSUE

Dans ces essais cliniques, le profil de sécurité d'une injection unique d'Elonva était comparable aux injections quotidiennes de FSH(rec).

Grossesse issue de cycles avec transfert d'embryons congelés-décongelés dans les études ENGAGE et PURSUE

Le suivi de l'étude ENGAGE sur le transfert d'embryons congelés-décongelés a inclus des femmes ayant eu au moins un embryon décongelé pour une utilisation allant jusqu'à un an après cryoconservation. Le nombre moyen d'embryons congelés-décongelés transférés dans les cycles de l'étude ENGAGE, a été de 1,7 dans les deux groupes de traitement.

Le suivi de l'étude PURSUE sur le transfert d'embryons congelés-décongelés a inclus des femmes ayant eu au moins un embryon décongelé pour une utilisation dans un délai de deux ans à partir de la date de la dernière cryoconservation pour cette étude. Le nombre moyen d'embryons congelés-décongelés transférés dans les cycles de l'étude PURSUE, a été de 2,4 dans les deux groupes de traitement. Cette étude a également fourni des données de sécurité sur les nourrissons nés d'embryons cryoconservés.

Le nombre maximum de cycles avec transfert d'embryons congelés-décongelés a été respectivement de 5 et de 4 sur la période de suivi des études ENGAGE et PURSUE. Les résultats concernant les grossesses issues des deux premiers cycles avec transfert d'embryons congelés-décongelés dans les études ENGAGE et PURSUE sont résumés dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats concernant les grossesses issues de cycles avec transfert d'embryons congelés-décongelés, dans les études ENGAGE et PURSUE
Population en « Intention de Traiter » (ITT)

	Cycles avec transfert d'embryons congelés-décongelés dans l'étude ENGAGE (18 – 36 ans) (poids corporel supérieur à 60 kg et inférieur ou égal à 90 kg)						Cycles avec transfert d'embryons congelés-décongelés dans l'étude PURSUE (35 – 42 ans) (poids corporel supérieur ou égal à 50 kg)					
	Elonva 150 µg			FSH(rec) 200 UI			Elonva 150 µg			FSH(rec) 300 UI		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Cycle 1^a avec transfert d'embryons congelés-décongelés												
Grossesses en cours	55	148	37,2	45	147	30,6	43	152	28,3	42	145	29,0
Naissances vivantes	-	-	-	-	-	-	43	152	28,3	41	145	28,3
Cycle 2^a avec transfert d'embryons congelés-décongelés												
Grossesses en cours	9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Naissances vivantes	-	-	-	-	-	-	8	23	34,8	6	14	42,9

n = nombre de sujets avec l'événement ; N = nombre total de sujets

^a par transfert d'embryon

Malformations congénitales rapportées chez les nourrissons nés après un cycle avec transfert d'embryons congelés-décongelés

Après l'utilisation d'Elonva, 61 nourrissons sont nés après un cycle avec transfert d'embryons congelés-décongelés dans le suivi de l'étude PURSUE et 607 nourrissons sont nés après un cycle avec transfert d'embryons frais par AMP dans les études ENSURE, ENGAGE et PURSUE combinées. Les taux de malformations congénitales (majeures et mineures combinées) rapportés chez les nourrissons nés après un cycle avec transfert d'embryons congelés-décongelés dans le suivi de l'étude PURSUE (16,4 %) étaient similaires à ceux rapportés chez les nourrissons nés après un cycle avec transfert d'embryons frais par AMP dans les études ENSURE, ENGAGE et PURSUE combinées (16,8 %).

Immunogénicité

Sur les 2 511 femmes traitées par Elonva qui ont été évaluées pour la formation d'anticorps post-traitement, quatre (0,16 %) présentaient des preuves de formation d'anticorps, dont trois qui avaient été exposées une fois à Elonva et une qui avait été exposée deux fois à Elonva. Dans chaque cas, ces anticorps étaient non-neutralisants et n'interféraient pas avec la réponse à la stimulation ou aux réponses physiologiques normales de l'axe Hypothalamo-Hypophysio-Ovarienn (HHO). Deux de ces quatre femmes ont été enceintes au cours du même cycle de traitement que celui au cours duquel les anticorps ont été détectés, suggérant que la présence d'anticorps non-neutralisants après stimulation par Elonva n'est pas cliniquement pertinente.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Elonva dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypogonadisme hypogonadotrope (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de la corifollitropine alfa ont été évalués après administration sous-cutanée chez les femmes traitées lors d'un cycle de stimulation ovarienne contrôlée.

En raison de la longue demi-vie d'élimination, après l'administration de la dose recommandée, les concentrations sériques de la corifollitropine alfa sont suffisantes pour maintenir la croissance de follicules multiples pendant une semaine entière. Ceci justifie le remplacement des sept premières injections journalières de FSH(rec) par une seule injection sous-cutanée d'Elonva dans le cadre d'une stimulation ovarienne contrôlée afin d'obtenir dans un programme d'AMP le développement de follicules multiples et une grossesse (voir rubrique 4.2).

Le poids corporel est un facteur déterminant l'exposition à la corifollitropine alfa. L'exposition à la corifollitropine alfa après une injection unique est de 665 heures*ng/mL (ASC 426-1 037 heures*ng/mL¹) et est similaire après l'administration de 100 microgrammes de corifollitropine alfa chez les femmes de poids corporel inférieur ou égal à 60 kilogrammes et après l'administration de 150 microgrammes de corifollitropine alfa chez les femmes de poids corporel supérieur à 60 kilogrammes.

Absorption

Après une seule injection sous-cutanée d'Elonva, la concentration sérique maximale de la corifollitropine alfa est de 4,24 ng/mL (2,49-7,21 ng/mL¹) et est atteinte 44 heures (35-57 heures¹) après l'injection. La biodisponibilité absolue est de 58 % (48-70 %¹).

Distribution

La distribution, le métabolisme et l'élimination de la corifollitropine alfa sont très similaires à d'autres gonadotrophines, telles que la FSH, l'hCG et la LH. Après l'absorption dans le sang, la corifollitropine alfa est distribuée principalement dans les ovaires et dans les reins. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 9,2 L (6,5-13,1 L¹). L'exposition à la corifollitropine alfa augmente proportionnellement à la dose dans l'intervalle de 60 microgrammes à 240 microgrammes.

Élimination

La corifollitropine alfa a une demi-vie d'élimination de 70 heures (59-82 heures¹) et une clairance de 0,13 L/h (0,10-0,18 L/h¹). L'élimination de la corifollitropine alfa est principalement rénale, et le taux d'élimination peut être diminué chez les patientes présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4). Le métabolisme hépatique contribue de façon limitée à l'élimination de la corifollitropine alfa.

Autres populations particulières

Insuffisance hépatique

Bien que les données chez les patientes présentant un dysfonctionnement hépatique ne soient pas disponibles, un tel dysfonctionnement n'affecte probablement pas le profil pharmacocinétique de la corifollitropine alfa.

¹ intervalle défini contenant 90 % des sujets.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée et de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction chez les rats et les lapins ont indiqué que la corifollitropine alfa n'a pas d'effet négatif sur la fécondité. L'administration de la corifollitropine alfa chez les rats et les lapins, avant et directement après l'accouplement et en début de grossesse, a provoqué une embryotoxicité. Chez des lapins, quand la corifollitropine alfa a été administrée avant l'accouplement, une tératogénicité a été observée. L'embryotoxicité et la tératogénicité sont considérées comme résultant de l'état superovulatoire de l'animal ne pouvant pas supporter un nombre d'embryons au dessus d'un plafond physiologique. La pertinence de ces conclusions pour l'utilisation clinique d'Elonva est limitée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium
Saccharose
Polysorbate 20
Méthionine
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Pour plus de commodité, la patiente est autorisée à conserver le produit à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période ne dépassant pas 1 mois.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Elonva est conditionné en seringues Luer lock de 1 mL préremplies (verre hydrolytique de type I), fermées par un piston et un embout en élastomère bromobutyle. La seringue est munie d'un système de sécurité automatique qui empêche de se piquer avec l'aiguille après utilisation et elle est conditionnée avec une aiguille stérile pour l'injection. Chaque seringue préremplie contient 0,5 mL de solution injectable.

Elonva est disponible dans une boîte contenant une seringue préremplie.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas utiliser Elonva si la solution n'est pas limpide.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE / EXPLOITANT OU REPRESENTANT LOCAL

Titulaire de l'AMM :

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Représentant local :

MSD France
34, Avenue Léonard de Vinci
92400 COURBEVOIE
Information Médicale, Pharmacovigilance, Qualité de l'information promotionnelle et autres signalements : Tél. 01 80 46 40 40 ou information.medicale@msd.com ou <http://www.msd-france.com>

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique ou en endocrinologie et métabolisme.

Elonva 100 microgrammes, solution injectable

AMM EU/1/09/609/001 – CIP 34009 374 590 1 3 (boîte de 1 seringue préremplie + 1 aiguille)
Prix : 511,67 €

Elonva 150 microgrammes, solution injectable

AMM EU/1/09/609/002 – CIP 34009 374 591 8 1 (boîte de 1 seringue préremplie + 1 aiguille)
Prix : 511,67 €

Remb. Séc. Soc. à 100 %. Agréé Collect.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 Janvier 2010

Date de dernier renouvellement : 22 Août 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08 mai 2018

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

MSD s'engage à respecter et à faire respecter à l'ensemble de ses collaborateurs la charte et le référentiel de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments. Nos délégués se tiennent à votre disposition pour vous présenter nos règles de déontologie relatives à l'activité d'information promotionnelle, et répondre à toutes vos questions. Ces règles sont également accessibles sur notre site internet www.msd-france.com ainsi que sur MSD Connect.

ELO_100-150_MOCC_Transfert titulaire AMM_08052018