

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****corifollitropine alfa
ELONVA 100 et 150 µg,
solution injectable
Nouvelle indication****Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023**

- Hypogonadisme hypogonadotrope (HH)
- Adolescents de sexe masculin âgés de 14 ans et plus
- Secteurs : Ville et Hôpital

Avis favorable au remboursement d'ELONVA (corifollitropine alfa) dans le « traitement des hommes adolescents (âgés de 14 ans et plus) atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope (HH), en association avec la Gonadotrophine Chorionique humaine (hCG). »

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	ELONVA (corifollitropine alfa) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge de l'hypogonadisme hypogonadotrope.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du caractère non comparatif de l'unique étude disponible portant sur un effectif de 17 patients atteints d'HHC ou d'HHA, il n'est pas possible de quantifier le bénéfice clinique de l'association de la corifollitropine alfa et de l'hCG dans l'HH de l'adolescent âgé de 14 ans et plus par rapport aux alternatives thérapeutiques recommandées et utilisées hors AMM, - de l'impossibilité de déterminer la quantité d'effet d'ELONVA (corifollitropine alfa) dans l'HHC d'une part et dans l'HHA d'autre part. Or, ces 2 maladies diffèrent dans la profondeur du déficit hormonal, - des modalités d'administration d'ELONVA (corifollitropine alfa) avec un schéma posologique d'une injection toutes les 2 semaines, ce qui présente un intérêt visant à favoriser l'observance chez l'adolescent, - du profil de tolérance d'ELONVA (corifollitropine alfa), utilisé en association avec l'hCG, qui apparaît favorable, <p>La Commission considère qu'ELONVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents (Cf. 2.3.1).</p>

Population cible	La population cible de d'ELONVA (corifollitropine alfa) est estimée entre 175 et 350 patients.
Place dans la stratégie thérapeutique	Place du médicament Le caractère non comparatif de l'étude fournie par le laboratoire ne permet pas de hiérarchiser les différents traitements et de positionner ELONVA (corifollitropine alfa) par rapport aux autres options thérapeutiques recommandées et utilisées hors AMM dans l'HH de l'adolescent. ELONVA (corifollitropine alfa), en association avec la Gonadotrophine Chorionique humaine (hCG), est une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge de l'HH de l'adolescent âgé de 14 ans et plus. Il s'agit d'un traitement de première intention de l'HH chez l'adolescent âgé de 14 ans et plus.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Comparateurs cliniquement pertinents et besoin médical	7
2.3.1 Médicaments	7
2.3.2 Comparateurs non médicamenteux.	8
2.3.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données cliniques	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Méthodologie de l'étude non comparative P043	8
3.2.2 Résultats d'efficacité de l'étude non comparative P043	9
3.3 Profil de tolérance	10
3.3.1 Résultats issus de l'étude non comparative P043	10
3.3.2 Données issues du RCP	11
3.4 Données d'utilisation	11
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	11
3.6 Programme d'études	11
3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande	11
3.6.2 Dans d'autres indications chez l'adulte et/ou en pédiatrie	11
4. Discussion	12
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	13
5.1 Place d'ELONVA (corifollitropine alfa) dans la stratégie thérapeutique	13
5.2 Service Médical Rendu	13
5.3 Amélioration du Service Médical Rendu	14
5.4 Population cible	14
5.5 Autres Recommandations de la Commission	15

1. Contexte

Nature de la demande	Extension d'indication
Demandeur	ORGANON FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
DCI (code ATC) Présentations concernées*	Corifollitropine alfa (G03GA09) ELONVA 100 microgrammes, solution injectable – 1 seringue préremplie en verre avec aiguille de 0,5 ml (CIP : 34009 374 590 1 3) ELONVA 150 microgrammes, solution injectable – 1 seringue préremplie en verre avec aiguille de 0,5 ml (CIP : 34009 374 591 8 1)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « <i>ELONVA (corifollitropine alfa) est indiqué pour le traitement des hommes adolescents (âgés de 14 ans et plus) atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope (HH), en association avec la Gonadotrophine Chorionique humaine (hCG).</i> »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 25 janvier 2010 Date des rectificatifs et teneur : 22 juin 2022 (extension d'indication) Plan de Gestion des Risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : en gynécologie médicale, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie – diabétologie – nutrition, en pédiatrie, en urologie ou en médecine et biologie de la reproduction - andrologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie	– Pour les hommes adolescents dont le poids est inférieur ou égal à 60 kilogrammes : 100 microgrammes d'ELONVA (corifollitropine alfa) toutes les 2 semaines pendant 12 semaines, suivi par l'administration concomitante d'ELONVA (corifollitropine alfa) (une fois toutes les 2 semaines) avec de l'hCG. Pour les patients dont la dose initiale est de 100 microgrammes, une augmentation de dose doit être considérée si leur poids augmente au-delà de 60 kg pendant la durée du traitement. – Pour les hommes adolescents dont le poids est supérieur à 60 kg : 150 microgrammes d'ELONVA (corifollitropine alfa) toutes les 2 semaines pendant 12 semaines, suivi par l'administration concomitante d'ELONVA (corifollitropine alfa) (une fois toutes les 2 semaines) avec de l'hCG. Le traitement en association avec de l'hCG administré 2 fois par semaine (500 – 5000 UI) peut être maintenu 52 semaines ou plus afin d'atteindre le développement gonadique adulte. Il n'y a pas de données de sécurité et d'efficacité disponibles lorsque le traitement est utilisé plus de 52 semaines et/ou après 17 ans.
Classe pharmacothérapeutique	La corifollitropine alfa est une gonadotrophine, une hormone sexuelle modulatrice du système génital.
Mécanisme d'action	La corifollitropine alfa est conçue comme un stimulant folliculaire à effet prolongé ayant le même profil pharmacodynamique que la FSH (recombinante), mais avec

	une durée d'activité FSH nettement prolongée. La corifollitropine alfa stimule les cellules de Sertoli immatures du testicule afin d'initier le développement gonadique et permettre la spermatogenèse future. L'association de FSH et de hCG permet d'initier la puberté en stimulant les cellules de Leydig et en augmentant la production pour augmenter le volume testiculaire.
Information à l'international	ELONVA (corifollitropine alfa) n'a pas l'AMM aux Etats-Unis dans cette indication. En Europe, ELONVA (corifollitropine alfa) n'est pas pris en charge et il n'y a pas de demandes de prise en charge dans cette indication.
Rappel du libellé des autres indications AMM	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) ¹
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date d'examen : 4 janvier 2023. – Date d'adoption : 18 janvier 2023. Contribution de parties prenantes : Non Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée

Description de la maladie ciblée

L'hypogonadisme hypogonadotrope (HH), représente un ensemble de maladies rares, responsables d'altérations du développement pubertaire, d'hypogonadisme et d'infertilité masculine.

Les HH peuvent être :

- congénitaux (HHC) essentiellement d'origine génétique²
- acquis (HHA) : résulter de lésions tumorales ou infiltrantes ou d'agressions physiques post-natales ou post-pubertaires.

Les HHC ou HHA ont comme dénominateur commun une absence ou une diminution de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires LH et FSH. Chez la majorité des patients avec un HHC, ce déficit en LH et FSH existe depuis la vie fœtale et se poursuit tout le long de la vie. Chez les patients avec un HHA, le déficit en gonadotrophines apparaît le plus souvent après l'âge pubertaire mais, dans certains cas, il peut précéder le développement normal de la puberté. Les HHC ou HHA peuvent être isolés ou s'intégrer dans des déficits hypophysaires plus ou moins complets (déficit hypophysaire multiple ou panhypopituitarisme).

Les HHC et HHA sont des maladies chroniques définies par une synthèse insuffisante des hormones sexuelles, causant un retard de développement pubertaire et une infertilité masculine nécessitant une substitution hormonale permanente.

¹ Avis en date du 22/09/2010 : SMR important dans l'assistance médicale à la procréation, via une 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, 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. ASMR V par rapport aux autres gonadotrophines indiquées en stimulation de la croissance folliculaire multiple, dont PUREGON, comparateur des études cliniques.

² C.Roze et al., *Hypogonadisme Hypogonadotrope Congénital*. Encyclopédie Orphanet. Février 2009

Épidémiologie

La prévalence se situerait entre 1 / 5 000 et 1 / 10 000 pour l'hypogonadisme hypogonadotrope congénital³, mais elle reste mal connue.

Retentissement clinique, évolution de la maladie et impact sur la qualité de vie

Les symptômes varient en fonction de l'importance du déficit mais aussi de l'âge :

- A la naissance : la pathologie est souvent évoquée face à un nouveau-né à terme avec un micropénis (< 2,5 cm)
- A l'adolescence, l'absence de puberté est le signe principal de l'HH, avec une absence de développement ou un développement incomplet des caractères sexuels secondaires. Le retard pubertaire a un retentissement psychosocial important (altération de l'estime de soi, anxiété, dépression, isolement social, dégradation des résultats scolaires, consommation de substances illicites voire altération de la qualité de vie à l'âge adulte).
- A l'âge adulte, le diagnostic est posé face à une azoospermie ou oligospermie chez les patients ayant un antécédent de retard pubertaire avec absence de développement pubertaire ou développement pubertaire incomplet avec hypoplasie de la verge et développement insuffisant du volume testiculaire. On retrouve des atteintes sexuelles comme des troubles de l'érection ou encore une faible libido. Une anosmie (absence de détection des odeurs) peut également être associée.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif du traitement de l'hypogonadisme hypogonadotrope chez l'homme est d'induire le développement des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires (croissance pénienne, développement musculaire, mue de la voix et développement pileux). L'objectif est aussi de stimuler la spermatogénèse pour favoriser l'induction de la fertilité à un âge physiologique et limiter les problèmes d'infertilité ultérieurs⁴.

Chez le jeune garçon, cette induction pubertaire sera réalisée si possible à un âge « physiologique », soit un début de traitement aux alentours de 13 ans⁴.

Deux options thérapeutiques peuvent être proposées hors AMM en pédiatrie :

- Traitement androgénique, le plus souvent de la testostérone (énantate de testostérone en France), par voie IM, à doses croissantes : 50 mg/mois ou 25 mg/ 2 semaines lors de l'initiation, avec une augmentation tous les 6 à 12 mois sur 3 ans jusqu'à une dose adulte (250 mg/mois). Ce traitement permet d'obtenir une bonne androgénisation finale mais sans croissance testiculaire ni induction de spermatogénèse.
- Traitement par gonadotrophines ou pompe GnRH (moins fréquemment utilisée en France). Ce traitement permet une croissance testiculaire, une androgénisation progressive et l'obtention in fine d'une spermatogénèse. De nombreux protocoles de stimulation sont aujourd'hui utilisés, notamment un « priming testiculaire » initial de 2 à 4 mois de FSH seule avant de débiter le traitement par hCG ou pompe GnRH (à l'origine d'une synthèse de LH endogène).

³ El Ansari, N. Les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux masculins, quelles données récentes ? Basic Clin. Androl. 21, 68–74 (2011).

⁴ HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Déficit hypophysaire congénital - Texte du PNDS. (2021).

Un suivi régulier tous les 3 à 6 mois est nécessaire, avec une surveillance clinique (taille, poids, tension artérielle, Tanner), radiologique (suivi de la maturation osseuse) et biologique (testostéronémie, inhibine B si gonadotrophines).

Ces traitements nécessitent une expertise : ils doivent être instaurés par des médecins spécialistes exerçant dans des centres de référence, habitués à la prescription et la surveillance de telles thérapies avec une surveillance clinico-biologique régulière tout au long de la puberté.

Les protocoles de traitement, permettant de couvrir l'ensemble des objectifs thérapeutiques (androgénisation, croissance testiculaire, spermatogénèse), pour les adolescents de sexe masculin atteints d'HH utilisent une approche en 3 étapes⁵ :

- une courte période de traitement par FSH seule pour favoriser la prolifération et la maturation des cellules de Sertoli,
- suivi d'un traitement avec une combinaison de FSH et d'hCG pour stimuler la fonction des cellules de Leydig et augmenter la production de testostérone jusqu'à ce que les volumes testiculaires atteignent la taille adulte,
- puis le traitement par gonadotrophines peut être arrêté et une supplémentation en testostérone peut être utilisée pour maintenir les caractéristiques sexuelles secondaires masculines jusqu'à ce que la fertilité soit désirée.

Cette approche permet à la fois l'induction de la puberté et la maturation des cellules de Sertoli dans l'HH d'apparition précoce afin que la spermatogénèse et la fertilité future ne soient pas compromises.

2.3 Comparateurs cliniquement pertinents et besoin médical

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM.

2.3.1 Médicaments

Des traitements sont autorisés et pris en charge dans l'HH chez l'homme adulte mais sont utilisés hors AMM chez l'adolescent⁴ :

- GONAL-F (Merck Serono) et les biosimilaires OVALEAP (TEVA SANTE) et BEMFOLA (MAJORELLE) à base de follitropine alfa, sont indiqués pour stimuler la spermatogénèse chez les hommes adultes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotrophine humaine (hCG).
- PUREGON (Organon) à base de follitropine beta est indiqué chez les hommes adultes dans le traitement de la déficience de la spermatogénèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope.
- ANDROTARDYL (énantate de testostérone, Bayer) est indiqué dans le traitement des hypogonadismes congénitaux chez l'adulte et utilisé malgré la mise en garde du RCP quant à l'usage de testostérone chez l'enfant et l'adolescent⁶, à savoir : chez l'enfant, la testostérone, en plus de la virilisation, peut entraîner une accélération de la croissance et de la maturation osseuse ainsi qu'une soudure précoce des cartilages de conjugaison, ceci conduisant à une diminution de la taille définitive

Ces spécialités utilisées hors AMM dans l'HH de l'adolescent sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents d'ELONVA (corifollitropine alfa).

⁵ HAS. PNDS, Déficit hypophysaire congénital 2021 (GONAL-f doit être administré à une posologie de 150 UI, 3 fois par semaine, en association avec l'hCG, pendant 4 mois minimum. Si, après cette période, le patient n'a pas répondu au traitement combiné, celui-ci pourra être prolongé ; l'expérience clinique actuelle montre qu'il peut être nécessaire de traiter pendant au moins 18 mois pour établir une spermatogénèse.)

⁶ HAS. Avis de transparence du 04 septembre 2013- ANDROTARDYL (énantate de testostérone)

OVITRELLE (choriogonadotropine alfa, Merck Serono) fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnel dans le traitement de l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association aux spécialités à base de FSH. Cette spécialité est utilisée en pratique clinique pour le traitement de l'HH chez l'adolescent, en association à une FSH.

Cette spécialité à base d'hCG utilisée en association avec la FSH, comme dans le cas d'ELONVA (corifollitropine alfa), n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent d'ELONVA (corifollitropine alfa).

2.3.2 Comparateurs non médicamenteux.

Sans objet.

2.3.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les traitements disponibles recommandés et utilisés hors AMM. Il existe un besoin médical à disposer de traitement efficace, bien toléré et pouvant favoriser l'observance pour la prise en charge de l'hypogonadisme hypogonadotrope chez l'adolescent.

3. Synthèse des données cliniques

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription d'ELONVA (corifollitropine alfa) repose sur une étude clinique de phase III (P043) réalisée chez des hommes adolescents âgés de 14 à <18 ans et atteints d'un hypogonadisme hypogonadotrope⁷.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Méthodologie de l'étude non comparative P043

Objectif

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la corifollitropine alfa (en association à l'hCG sur les 52 dernières semaines de l'étude) en termes d'augmentation du volume testiculaire après 64 semaines de traitement chez des hommes adolescents âgés de 14 à <18 ans atteints d'un hypogonadisme hypogonadotrope.

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude **non comparative, multicentrique**, portant sur 17 patients. L'étude a été réalisée en 2 périodes :

- une période d'instauration de 12 semaines durant laquelle les patients étaient traités par corifollitropine alfa seule,

⁷ Shankar, R Ravi et al. "Corifollitropin Alfa Combined With Human Chorionic Gonadotropin in Adolescent Boys With Hypogonadotropic Hypogonadism." The Journal of clinical endocrinology and metabolism vol. 107,7 (2022): 2036-2046. doi:10.1210/clinem/dgac145

- puis une période de traitement combiné de 52 semaines durant laquelle les patients recevaient la corifollitropine alfa associée à de l'hCG.

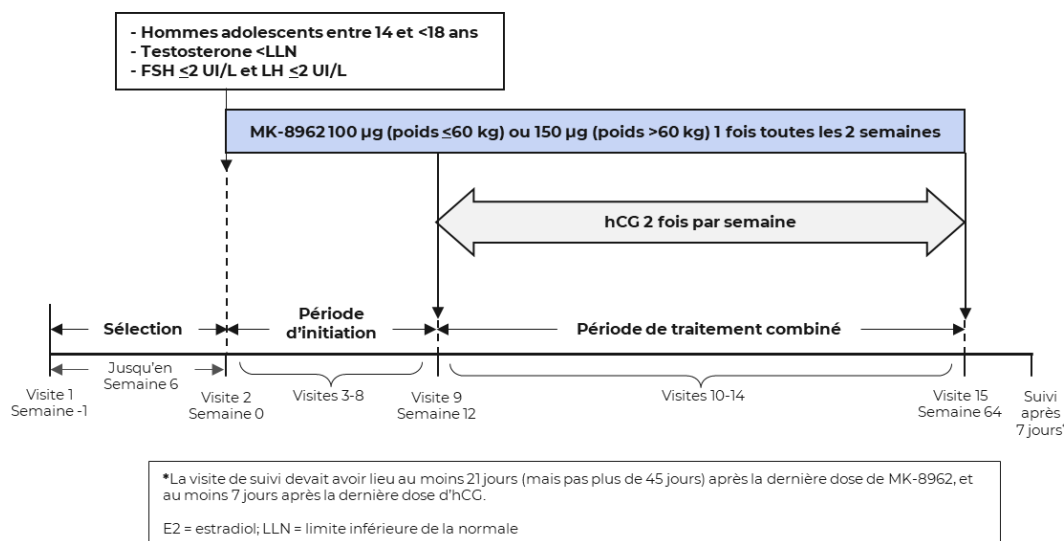


Figure 1: Schéma de l'étude P043

Traitements reçus

La corifollitropine alfa et l'hCG ont été administrées en conformité avec la posologie de l'AMM d'ELONVA (corifollitropine alfa).

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'évolution du volume testiculaire, définie par la somme des volumes des testicules droit et gauche, mesuré par échographie, entre l'inclusion et la semaine 64.

Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion du risque alpha

- stade de développement de Tanner (développement testiculaire et développement de la pilosité pubienne) mesuré en semaine 12, en semaine 36 et en semaine 64 ;
- vitesse de croissance, mesurée en semaine 36 et en semaine 64, définie par le changement de taille depuis l'inclusion sur la durée depuis l'inclusion divisée par 365,25 ;
- marqueurs hormonaux pour la puberté : évolution des taux de testostérone, estradiol, inhibine B, LH, SHBG (Sex hormone binding globuline), entre l'inclusion et la semaine 64.

3.2.2 Résultats d'efficacité de l'étude non comparative P043

Population de l'étude

Au total, 25 patients ont été sélectionnés et 17 ont été inclus dans l'étude au sein de 9 sites, dans 4 pays. L'analyse principale a été réalisée dans la population FAS⁸ qui comprenait 13 patients. Tous les patients inclus dans l'étude ont été inclus dans l'analyse de la tolérance (n=17).

⁸ Tous les patients qui avaient reçu au moins une dose de traitement, avec une mesure à l'inclusion et au moins une mesure post-inclusion du volume testiculaire, des taux de LH ≤3 UI/L pendant toute la durée de l'étude, qui avaient reçu au moins 36 semaines de traitement (12 semaines de d'initiation et 24 semaines de traitement combiné), et avec une dernière mesure du volume testiculaire réalisée <4 semaines depuis la dernière dose de corifollitropine alfa.

Parmi les 17 patients inclus, 14 étaient atteints d'un HH sans déficit olfactif / hypoplasie du bulbe olfactif, 1 patient avait un syndrome de Charge, 1 patient avait un syndrome de Kallmann et 1 patient avait un diagnostic d'origine inconnue. Tous les patients avaient au moins 1 antécédent de trouble hypophysaire. Les patients avec un HH induit par un traitement médicamenteux étaient exclus.

Les patients étaient des adolescents âgés en moyenne de 15,5 ans (Min 14 ans – max 17 ans), avec une taille moyenne de 161,4 cm, et un volume testiculaire moyen de 2,2 mL. Les taux de FSH, LH et testostérone totale étaient à des niveaux pré pubertaires. Le développement des organes génitaux correspondait à un stade de Tanner de I (sauf pour 1 patient).

Tous les patients ont reçu 12 semaines de corifollitropine alfa avant de commencer l'hCG, et ont été exposés pendant une durée totale de 64 semaines. La durée moyenne de traitement était de 442,2 jours pour la corifollitropine alfa et de 351,6 jours pour l'hCG.

Critère de jugement principal (Population FAS, N=13)

L'augmentation du volume testiculaire est passée d'une moyenne géométrique de 1,4 mL à l'inclusion à 12,9 mL à la semaine 64, soit une multiplication par 9,43 IC à 95 % [7,44, 11,97].

Le volume testiculaire moyen atteint à la fin de la semaine 64 (moyenne géométrique de 12,9 ml) était inférieur au volume testiculaire observé à la fin de la puberté (selon Rohany et al (2017) soit ≥ 24 mL). Cependant, il est à noter que la durée d'exposition aux gonadotrophines de 64 semaines dans l'étude est bien inférieure à la durée de la puberté (plusieurs années).

Autres résultats exploratoires

En semaine 64, 1 patient était en puberté précoce (Tanner II), 5 patients étaient en puberté moyenne (Tanner III) et 6 patients étaient en puberté tardive (Tanner IV/V), sur la base de l'évaluation du développement génital.

En ce qui concerne le développement de la pilosité pubienne, en semaine 64, tous les patients avaient un stade de Tanner compris entre III et V, signe d'avancée pubertaire.

La vitesse de croissance était de 8,2 cm/an à la semaine 36 et de 7,4 cm/an à la semaine 64.

Le taux sérique d'inhibine B, un marqueur de substitution de spermatogenèse, a augmenté avec l'utilisation de la corifollitropine alfa seule jusqu'à la semaine 12 et s'est maintenu jusqu'à la semaine 64.

Les niveaux des paramètres endocriniens (testostérone, E2, AMH, SHBG) ont atteint des plages normales pour des adolescents et ont été maintenus jusqu'à la semaine 64.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Résultats issus de l'étude non comparative P043

Durant l'étude, 16 des 17 participants ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents ont été du type spermatoceles (29,4 %, n = 5), augmentation des taux d'estradiol (29,4 %, n = 5), augmentation de la testostérone sanguine (29,4 %, n = 5) et maux de tête (23,5 %, n = 4). Neuf patients ont rapporté des EI liés au traitement et tous les EI ont été d'intensité légère à modérée.

Aucun décès n'a été signalé dans cette étude. Un seul effet indésirable grave a été rapporté, qui concernait une récurrence de craniopharyngiome préexistant conduisant à l'arrêt du traitement ; il a été considéré comme non lié au médicament à l'étude. Aucun cas d'anticorps anti-corifollitropine alfa confirmés n'a été signalé.

3.3.2 Données issues du RCP

Le tableau ci-dessous liste les effets indésirables rapportés avec ELONVA dans une étude clinique réalisée chez les hommes adolescents (17 patients traités) conformément aux classes de systèmes d'organes et à la fréquence : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Population pédiatrique (âgée de 14 ans et plus) :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence ¹	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Vomissement
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffées de chaleur
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleur au site d'injection

1. Les effets indésirables rapportés au moins une fois sont listés comme fréquents car un seul signalement correspond à une fréquence supérieure à 1%.

D'après le RCP, les effets d'un surdosage d'ELONVA dans la population masculine adolescente sont inconnus.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Avec un schéma posologique d'une injection toutes les 2 semaines, la corifollitropine alfa (ELONVA) nécessite moins d'injections que certaines des options thérapeutiques actuelles utilisées hors AMM. Aussi, il est attendu un impact supplémentaire sur le parcours de soins et de vie, compte tenu de l'intérêt d'un traitement facilitant l'observance pour les adolescents.

3.6 Programme d'études

3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

3.6.2 Dans d'autres indications chez l'adulte et/ou en pédiatrie

Sans objet.

4. Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

Limites méthodologiques

Les données d'efficacité et de tolérance disponibles à l'appui de l'extension d'indication d'ELONVA (corifollitropine alfa) sont limitées à une seule étude clinique de phase III, non comparative, portant sur un très faible effectif de 17 patients. Le caractère non comparatif de cette étude ne permet pas de quantifier le bénéfice clinique de l'association de la corifollitropine alfa et de l'hCG dans l'HH de l'adolescent âgé de 14 ans et plus. Selon l'EPAR, cette étude non comparative a été considérée comme étant acceptable, au motif que l'HH est une maladie rare rendant difficile le recrutement d'un nombre suffisant de patients dans une étude randomisée.

Pertinence des effets établis

On ne dispose pas de données d'efficacité et de tolérance d'ELONVA (corifollitropine alfa) versus les traitements recommandés et utilisés hors AMM, ce qui ne permet pas d'évaluer l'apport de ce nouveau médicament par rapport aux traitements utilisés en pratique clinique.

L'étude a inclut à la fois des patients atteints d'HHC et d'HHA, sans que soit clairement précisée la proportion de patients de chaque catégorie. Par conséquent, l'étude ne permet pas d'évaluer l'efficacité d'ELONVA (corifollitropine alfa) dans l'HHC d'une part et l'HHA d'autre part. Or, ces 2 maladies diffèrent dans la profondeur du déficit hormonal.

Bien que le développement pubertaire (induit par le traitement à l'hCG) ait été apparent chez tous les patients à la semaine 64, seuls 6/13 patients avaient atteints le stade Tanner IV ou V pour la croissance génitale et 7 avaient atteints le stade Tanner IV ou V pour la croissance pubienne. Or, le développement de caractéristiques sexuelles secondaires est un objectif pour les adolescents. La durée du traitement doit être suffisamment longue pour assurer une virilisation. Selon le RCP, le traitement par ELONVA (corifollitropine alfa) peut être maintenu 52 semaines ou plus afin d'atteindre le développement gonadique adulte.

La durée d'exposition aux gonadotrophines de 64 semaines ne reflète pas la durée normale de la puberté chez l'homme qui est normalement de 2 à 3 ans. Le résultat sur le critère principal de l'étude, qui était le volume testiculaire moyen atteint à la fin de la semaine 64 (moyenne géométrique 12,9 ml) était par conséquent inférieur au volume testiculaire observé à la fin du temps normal de la puberté. On ne dispose pas de données étayant un bénéfice d'ELONVA (corifollitropine alfa) sur la fertilité chez l'homme.

Après achèvement de la transition pubertaire par un traitement associant ELONVA (corifollitropine alfa) et hCG, il est nécessaire de mettre en place, chez l'adulte, un traitement de longue durée par testostérone pour maintenir les caractères sexuels secondaires. Cependant, les protocoles de suivi du traitement de maintien hormonal n'ont pas été évalués dans l'étude.

L'AMM d'ELONVA (corifollitropine alfa) permet une utilisation uniquement à partir de l'âge de 14 ans, ce qui représente une limite quand le traitement doit être instauré avant cet âge, comme dans le cas d'une HHC où le diagnostic est posé dès la petite enfance.

Le profil de tolérance de la corifollitropine alfa en association avec l'hCG chez les adolescents de sexe masculin souffrant d'HH apparaît favorable, tous les effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Il est à noter que l'hCG utilisée en association avec ELONVA (corifollitropine alfa) ne dispose pas d'une AMM chez l'adolescent.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact d'ELONVA (corifollitropine alfa) sur la morbi-

mortalité et sur la qualité de vie. En conséquence, ELONVA (corifollitropine alfa) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

On ne dispose pas de données sur un éventuel impact d'ELONVA (corifollitropine alfa) sur le parcours de soins ou de vie. Toutefois, il est attendu un impact supplémentaire sur le parcours de soins et de vie, compte tenu de l'intérêt d'un traitement facilitant l'observance pour les adolescents.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place d'ELONVA (corifollitropine alfa) dans la stratégie thérapeutique

Le caractère non comparatif de l'étude fournie par le laboratoire ne permet pas de hiérarchiser les différents traitements et de positionner ELONVA (corifollitropine alfa) par rapport aux autres options thérapeutiques recommandées et utilisées hors AMM dans l'HH de l'adolescent.

ELONVA (corifollitropine alfa), en association avec la Gonadotrophine Chorionique humaine (hCG), est une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge de l'HH de l'adolescent âgé de 14 ans et plus. Il s'agit d'un traitement de première intention de l'HH chez l'adolescent âgé de 14 ans et plus.

5.2 Service Médical Rendu

- L'hypogonadisme masculin est défini par un déficit en testostérone pouvant se traduire par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile, troubles de l'humeur, ostéopénie pouvant évoluer vers une ostéoporose fracturaire, ...) altérant la qualité de vie.
- La spécialité ELONVA (corifollitropine alfa) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques utilisées hors AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents d'ELONVA (corifollitropine alfa) dans l'indication de l'AMM évaluée sont les médicaments recommandés et utilisés hors AMM mentionnés au paragraphe 2.3.1.
- ELONVA (corifollitropine alfa) est un traitement de première intention de l'HH chez l'adolescent âgé de 14 ans et plus.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré, en termes de morbidité ou de qualité de vie par rapport aux alternatives thérapeutiques utilisées hors AMM, en l'absence de donnée comparative,
 - un impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et de vie en raison du schéma d'administration plus simple (une administration toutes les deux semaines versus 3 administrations par semaine avec les alternatives hors AMM), ce qui présente un intérêt chez l'adolescent pour faciliter l'observance du traitement.

ELONVA (corifollitropine alfa) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par ELONVA (corifollitropine alfa) est important dans l'extension d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

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

5.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du caractère non comparatif de l'unique étude disponible portant sur un effectif de 17 patients atteints d'HHC ou d'HHA, il n'est pas possible de quantifier le bénéfice clinique de l'association de la corifollitropine alfa et de l'hCG dans l'HH de l'adolescent âgé de 14 ans et plus par rapport aux alternatives thérapeutiques recommandées et utilisées hors AMM,
- de l'impossibilité de déterminer la quantité d'effet d'ELONVA (corifollitropine alfa) dans l'HHC d'une part et dans l'HHA d'autre part. Or, ces 2 maladies diffèrent dans la profondeur du déficit hormonal,
- des modalités d'administration d'ELONVA (corifollitropine alfa) avec un schéma posologique d'une injection toutes les 2 semaines, ce qui présente un intérêt visant à favoriser l'observance chez l'adolescent,
- du profil de tolérance d'ELONVA (corifollitropine alfa), utilisé en association avec l'hCG, qui apparaît favorable,

La Commission considère qu'ELONVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents (Cf. 2.3.1).

5.4 Population cible

La population cible d'ELONVA (corifollitropine alfa) correspond aux hommes adolescents, âgés de 14 ans et plus, atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope.

L'HH est une maladie rare dont la prévalence est mal connue. Elle se situerait entre 1 / 5 000 et 1 / 10 000 d'après Orphanet⁹ pour l'hypogonadisme hypogonadotrope congénital. Selon la dernière estimation de la population au 1^{er} janvier 2022 de l'Insee, on compte 1 750 418 adolescents de sexe masculin âgés de 14 à 17 ans inclus, en France¹⁰.

Ainsi, la prévalence des hommes adolescents entre 14 et <18 ans atteints d'un HH congénital serait comprise entre 175 et 350 patients. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la prévalence de l'HH acquis.

⁹ Orphanet. Hypogonadisme hypogonadotrope congénital isolé (2021)

¹⁰ Insee. Estimation de la population au 1er janvier 2022. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198> (2022).

5.5 Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.