

REKOVELLE^{MC} – Stimulation ovarienne

Avis transmis au ministre en août 2018

Marque de commerce : Rekovelle

Dénomination commune : Follitropine delta

Fabricant : Ferring

Forme : Cartouche

Teneurs : 12 mcg, 36 mcg et 72 mcg

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Rekovelle^{MC} sur les listes des médicaments pour la stimulation ovarienne, selon les mêmes indications reconnues pour le paiement de la follitropine alpha et de la follitropine bêta.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La follitropine delta est une hormone folliculostimulante recombinante d'origine humaine qui appartient à la classe des gonadotrophines. Elle est indiquée « dans la stimulation ovarienne contrôlée pour le développement de follicules multiples chez les femmes qui se soumettent à des cycles de traitements par techniques de reproduction assistée (TRA) comme la fécondation *in vitro* (FIV) ou l'injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI) ». D'autres gonadotrophines recombinantes, soit la follitropine alpha (Gonal-f^{MC}) et la follitropine bêta (Puregon^{MC}), ainsi que des gonadotrophines humaines (Menopur^{MC} et Repronex^{MC}) sont actuellement inscrites à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Rekovelle^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique de la follitropine delta repose sur l'étude ESTHER-1 (Nybo Andersen 2017).

Il s'agit d'un essai de non-infériorité de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à l'insu de l'évaluateur. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la follitropine delta par rapport à celles de la follitropine alpha lors du premier cycle de stimulation ovarienne contrôlée d'un traitement de FIV/ICSI. Elle a été réalisée chez 1 326 femmes âgées de 18 ans à 40 ans ayant reçu un diagnostic d'infertilité tubaire, d'infertilité inexpiquée, d'endométriose de stade I/II ou dont le partenaire avait

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquent, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

reçu un diagnostic de stérilité. Les participantes ne devaient pas avoir d'antécédent d'avortements spontanés récurrents.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification, selon l'âge et le centre clinique. Un protocole de stimulation ovarienne court, avec administration d'un antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH), a été utilisé pour les deux groupes de traitement. Les patientes du groupe follitropine delta ont reçu une dose initiale individualisée, basée sur leur poids corporel et leur taux sérique d'hormone antimüllérienne (AMH). Cette dose, d'au maximum 12 mcg par jour, était administrée par voie sous-cutanée et elle demeurait fixe toute la durée du cycle de stimulation. Quant aux patientes du groupe follitropine alpha, elles ont reçu une dose initiale standard de 150 UI, aussi administrée par voie sous-cutanée, pendant les cinq premiers jours du cycle de stimulation. Cette dose pouvait ensuite être ajustée en fonction de la réponse folliculaire, jusqu'à un maximum de 450 UI par jour. Les coparamètres principaux sont le taux de grossesse évolutive et le taux d'implantation évolutive. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence entre les groupes est supérieure à -8 %. Les principaux résultats obtenus selon la population en intention de traiter modifiée sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude ESTHER-1 (Nyebo Andersen 2017)

Paramètre d'évaluation	Follitropine delta (n = 665)	Follitropine alpha (n = 661)	Différence (IC95 %) ou valeur p
EFFICACITÉ			
Taux de grossesse évolutive ^a	30,7 %	31,6 %	-0,9 % (-5,9 % à 4,1 %) ^b
Taux d'implantation évolutive ^c	35,2 %	35,8 %	-0,6 % (-6,1 % à 4,8 %) ^b
Proportion de femmes avec naissance vivante ^d	29,8 %	30,7 %	-0,9 % (-5,8 % à 4,0 %)
Proportion de femmes ayant atteint la réponse ovarienne cible ^e	43,3 %	38,4 %	0,019
INNOUITÉ			
Proportion de femmes avec SHO (tous grades confondus)	3,5 %	4,8 %	0,238
Proportion de femmes avec SHO modéré ou grave	2,1 %	2,9 %	0,514

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; SHO : Syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

a Défini par la présence d'au moins un fœtus intra-utérin viable de 10 à 11 semaines après le transfert de blastocystes.

b La non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'IC95 % est supérieure à -8 %.

c Correspond au nombre de fœtus intra-utérin viable de 10 à 11 semaines après le transfert, divisé par le nombre de blastocystes transférés.

d Correspond à la naissance d'au moins un nouveau-né vivant.

e Chez les femmes ayant eu une induction de la maturation folliculaire finale. La réponse ovarienne cible était de récupérer de 8 à 14 ovocytes.

Les éléments clés relevés durant l'analyse de cette étude sont les suivants :

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable.
- Elle inclut un nombre important de sujets et la répartition aléatoire est adéquate.
- Les caractéristiques de base des patientes sont bien détaillées et sont comparables entre les groupes : la majorité est de race caucasienne (près de 94 %), a moins de 35 ans (environ 59 %) et a

NOTEZ que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

reçu un diagnostic de stérilité il y a près de trois ans. L'infertilité est principalement de cause inexpliquée ou de cause masculine. La population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec.

- Bien que le paramètre clinique le plus pertinent pour le traitement de l'infertilité soit le nombre de naissances vivantes, les coparamètres d'évaluation principaux choisis sont considérés comme appropriés.
- La marge de non-infériorité de -8 % sélectionnée pour l'objectif d'évaluation principal est adéquate.
- La follitropine alpha est un bon comparateur puisqu'il s'agit du traitement le plus utilisé pour la stimulation ovarienne contrôlée au Québec. Toutefois, la dose employée ne correspond pas à celle de la pratique clinique actuelle, ce qui entache la validité externe de cette étude. En effet, la dose initiale de follitropine alpha est habituellement ajustée pour chaque patiente en fonction, notamment, de son poids, de son taux d'AMH et de sa réserve ovarienne. De plus, lorsqu'un ajustement du dosage est nécessaire, il se fait après deux à trois jours de stimulation. Cela entraîne de l'incertitude sur les résultats d'efficacité et d'innocuité et pourrait avoir engendré un biais en faveur de la follitropine delta. Notons toutefois que l'ajustement de la dose de gonadotrophine demeure un sujet de controverse dans la littérature, notamment chez les patientes qui présentent une réserve ovarienne faible.

Les résultats montrent que la follitropine delta est non inférieure à la follitropine alpha pour ce qui est du taux de grossesse évolutive et du taux d'implantation évolutive. Les résultats de l'analyse selon la population *per protocole* confirment aussi la non-infériorité de la follitropine delta pour ces coparamètres. La proportion de femmes ayant atteint la réponse ovarienne cible est semblable entre les deux produits et il en est de même pour ce qui est de la proportion de femmes avec naissances vivantes. En somme, la follitropine delta induit une stimulation ovarienne suffisante pour atteindre le nombre d'ovocytes cible (8 à 14 ovocytes) à récupérer lors d'un cycle de traitement et permet d'obtenir des naissances vivantes.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment observés des deux produits sont les céphalées, la douleur liée à l'intervention, la douleur pelvienne et l'inconfort pelvien. Leur incidence est semblable entre les groupes. Toutefois, en raison du risque qu'il peut engendrer pour la patiente, c'est le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) qui demeure la principale préoccupation liée à l'utilisation des gonadotrophines. Les résultats montrent que la proportion de femmes avec SHO de tous grades, ou de grade modéré ou grave, est peu élevée. Dans l'ensemble, la follitropine delta est aussi bien tolérée que la follitropine alpha.

Besoin de santé

Les gonadotrophines sont les hormones les plus utilisées pour la stimulation ovarienne. En raison de l'absence de lignes directrices, la posologie des différentes préparations varie d'une clinique de fertilité à l'autre. Plusieurs facteurs sont pris en considération pour établir la dose initiale à administrer, dont l'âge, le poids, la réserve ovarienne et l'expérience du médecin. Un ajustement de dose peut ensuite être effectué en fonction de la réponse folliculaire.

Pour sa part, la follitropine delta est administrée selon un schéma posologique individualisé fondé uniquement sur le taux sérique d'AMH et le poids corporel. Son usage ne requerrait aucun ajustement

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de dose au cours du cycle de stimulation ovarienne. De l'avis d'experts, seule l'expérience clinique avec ce produit permettra de confirmer ce postulat. Ainsi, la follitropine delta représenterait, tout au plus, une option additionnelle pour la stimulation ovarienne contrôlée.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la follitropine delta satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour la stimulation ovarienne.

Motifs de la position unanime

- Les résultats d'une étude clinique de qualité méthodologique acceptable montrent que la follitropine delta est non inférieure à la follitropine alpha pour ce qui est du taux de grossesse évolutive et du taux d'implantation évolutive.
- La proportion de femmes ayant atteint la réponse ovarienne cible et la proportion de femmes avec naissances vivantes est semblable entre les deux produits.
- La follitropine delta présente un profil d'innocuité comparable à celui de la follitropine alpha.
- La follitropine delta représenterait une option additionnelle pour la stimulation ovarienne contrôlée.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

À raison d'une administration quotidienne de 6 mcg à 12 mcg, sur une période de 5 à 20 jours, le coût d'un cycle de traitement à la follitropine delta varie de 540 \$ à 3 600 \$. En considérant les bornes inférieures et supérieures, il est moins élevé que le coût des traitements comparateurs, soit les follitropines alpha (2 977 \$ à 5 954 \$) et bêta (1 698 \$ à 6 111 \$). Ces coûts incluent, le cas échéant, les pertes en médicament selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer la follitropine delta aux autres follitropines, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, selon deux scénarios. Le premier a été réalisé avec les posologies recommandées pour les follitropines alpha et bêta et le second intègre plutôt les posologies obtenues par une consultation auprès d'experts. Il en ressort que le coût de traitement de la follitropine delta varierait de ■■■ \$ à ■■■ \$ et celui des follitropines alpha et bêta de ■■■ \$ à ■■■ \$, selon les scénarios et les hypothèses utilisés.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est un devis adéquat pour évaluer l'efficacité de la follitropine delta. De fait, puisque l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre la follitropine delta et la follitropine alpha a été reconnue et que l'efficacité de cette dernière a été jugée comparable à celle de la follitropine bêta (INESSS 2010), il considère par ricochet que l'efficacité de la follitropine bêta est semblable à celle de la follitropine delta. Une source d'incertitude réside toutefois autour de la posologie des produits. De fait, les doses administrées dans ESTHER-1 ne semblent pas représenter celles qui seraient administrées en pratique réelle. Toutefois, puisque la similarité des bénéfices cliniques et du profil d'innocuité entre les médicaments a été reconnue sur la base de cette étude, l'INESSS a préféré considérer les posologies moyennes qui y sont utilisées pour réaliser cette

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

analyse. Ainsi, une posologie de 90 mcg/cycle et de 104 mcg/cycle (soit ■ UI/cycle) a été retenue pour la follitropine delta et les traitements comparateurs, respectivement. Il ressort de cette analyse que le coût d'un cycle de traitement à la follitropine delta est plus élevé que celui moyen pondéré de ses comparateurs.

Sur la base de ce constat, l'INESSS a offert au fabricant l'opportunité de soumettre une baisse de prix afin que son produit puisse être considéré comme une option de traitement efficiente. Puisqu'il s'en est prévalu, le prix de vente garanti de la follitropine delta est dorénavant de ■ \$, ■ \$ et ■ \$ pour une cartouche de 12 mcg, 36 mcg et 72 mcg, respectivement. L'analyse pharmacoéconomique finale de l'INESSS tient donc compte de ces derniers pour la détermination du coût d'un cycle de traitement pour le produit à l'étude.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant la follitropine delta aux follitropines alpha et bêta pour la stimulation ovarienne contrôlée (INESSS)

Médicament	Coût d'un cycle ^a	Parts de marché ^b
Follitropine delta	1 348 \$ ^c	s.o.
Coût moyen pondéré	1 351 \$	
Follitropine alpha	1 345 \$	84 %
Follitropine bêta	1 381 \$	16 %

s.o. : Sans objet.

a Les coûts tiennent compte du coût du médicament et des services professionnels du pharmacien.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} janvier 2017 au 1^{er} janvier 2018, selon le nombre de bénéficiaires.

c La réduction du prix de vente garanti pour les trois teneurs de follitropine delta est considérée.

Il ressort de cette analyse que le coût d'un cycle de traitement à la follitropine delta est inférieur au coût pondéré moyen de ses comparateurs. Par conséquent, l'INESSS juge qu'elle constitue une stratégie efficiente pour la stimulation ovarienne contrôlée.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Test compagnon

La dose initiale de follitropine delta est individualisée pour chaque patiente, sur la base de son poids corporel ainsi que de son taux sérique d'AMH. L'efficacité et l'innocuité de cette gonadotrophine sont démontrées lorsque ce taux est déterminé par le test de dosage immunologique Elecsys^{MC} AMH. D'ailleurs, la monographie de produit de Rekovelle^{MC} recommande de ne pas utiliser d'autres méthodes de dosage. Après vérification, notamment auprès des établissements responsables de la conduite de ce test de biologie médicale, il s'avère qu'aucun enjeu d'ordre technologique n'entraverait l'accès au test compagnon de la follitropine delta pour les populations desservies par le CHU de Québec – Université Laval et le CHU Sainte-Justine. De surcroît, le dosage se ferait à coût neutre par rapport à ce qui est actuellement déboursé pour celui des autres follitropines. Pour le CUSM, une autre trousse est utilisée, soit l'Access AMH sur la plateforme analytique Beckman Coulter^{MC}; toutefois, la plateforme analytique nécessaire à l'utilisation de la trousse Elecsys^{MC} AMH est disponible localement. Ainsi, bien que les dosages analysés au CUSM soient faibles en termes de volume, le centre doit franchir quelques étapes,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

notamment celle de la vérification analytique de la trousse Elecsys^{MC} AMH, avant d'assurer l'accès au test compagnon de Rekovelle^{MC} durant cette période, advenant le cas où le CUSM demeurerait un centre désigné pour ce test.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été soumise par le fabricant, qui vise le remboursement de la follitropine delta pour la stimulation ovarienne contrôlée. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Nombre d'UI administrées en 2017		
- follitropine alpha	■ UI	s.o.
- follitropine bêta	■ UI	
Nombre moyen d'UI par cycle pour les comparateurs	■ UI	s.o.
Nombre de cycles en 2017		
- follitropine alpha	■	1 842
- follitropine bêta	■	349
Parts de marché de la follitropine delta (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	5 %, 10 % et 12 %
Provenance des parts de marché	Follitropines alpha et bêta (■)	Follitropines alpha et bêta (proportionnellement)
COÛT DE TRAITEMENT		
Coût d'un cycle de traitement par :		
- follitropine delta	■ \$ ^a	1 435 \$ ^{b,c}
- follitropine alpha	■ \$ ^a	1 432 \$ ^b
- follitropine bêta	■ \$ ^a	1 470 \$ ^b

s.o. : Sans objet; UI : Unités internationales.

a Les coûts tiennent compte du coût du médicament et de la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les coûts tiennent compte du coût du médicament, des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.

c La réduction du prix de vente garanti des trois teneurs de follitropine delta est considérée.

Selon le fabricant, une économie d'environ ■ \$ sur le budget de la RAMQ est prévue, pour la réalisation de ■ cycles de traitement à la follitropine delta sur 3 ans.

Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, en plus de considérer les nouveaux prix de vente garantis, il a modifié certains paramètres, notamment :

- Nombre de cycles en 2017 : Le fabricant a obtenu cette valeur par calcul à partir du nombre total d'unités internationales (UI) prescrites. L'INESSS a préféré utiliser les données de la RAMQ, lesquelles attestent un nombre supérieur de cycles.
- Coût d'un cycle de traitement aux follitropines alpha, bêta et delta : Contrairement au fabricant qui a considéré les posologies recommandées pour calculer ces coûts, l'INESSS a préféré retenir les posologies moyennes employées dans l'étude ESTHER-1. De plus, il a supposé que la posologie

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de la follitropine delta serait identique à celle de la follitropine bêta. Cette modification transforme les économies en coûts.

Impacts budgétaires de l'inscription de Rekovelle^{MC} à la Liste des médicaments pour la stimulation ovarienne contrôlée (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	146 660 \$	293 320 \$	351 984 \$	791 964 \$
Nombre de cycles	110	219	263	592
IMPACT NET^{a,c}				
RAMQ	-363 \$	-726 \$	-872 \$	-1 961 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^d			-1 569 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^e			-2 353 \$

- a La réduction du prix de vente garanti des trois teneurs de follitropine delta est considérée.
 b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
 c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
 d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des parts de marché de 20 %.
 e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des parts de marché de 20 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 1 961 \$ seraient générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de la follitropine delta. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 592 cycles seraient effectués avec ce médicament au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Rekovelle^{MC} sur les listes des médicaments pour la stimulation ovarienne.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- La follitropine delta est non inférieure à la follitropine alpha pour ce qui est du taux de grossesse évolutive et du taux d'implantation évolutive.
- La follitropine delta est aussi bien tolérée que la follitropine alpha.
- La follitropine delta représenterait une option additionnelle pour la stimulation ovarienne contrôlée.
- L'usage de la follitropine delta pour la stimulation ovarienne contrôlée représente une option jugée efficiente par rapport aux follitropines alpha et bêta, car son coût par cycle est inférieur au coût pondéré moyen de ces derniers.
 - Aucun enjeu d'ordre technologique n'entraverait l'accès au test compagnon Elecsys^{MC} AMH pour les populations desservies par le CHU de Québec – Université Laval et le CHU Sainte-Justine. Toutefois, la vérification analytique devrait être réalisée au CUSM pour l'utilisation de Rekovelle^{MC}, afin d'assurer un transfert sécuritaire et ainsi desservir adéquatement la population.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Des économies seraient générées sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de la follitropine delta.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de Rekovelle^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes constituerait une décision responsable, juste et équitable.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Gonadotrophines – Procréation assistée. Québec. Qc : INESSS ;2010. Disponible à https://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=1018&DemandePluginController%5Bonglet%5D=3&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Dgonadotrophine%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D3%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=394a288af3c6df74f4ab210730eeeeee
- **Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, et coll.** Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril* 2017;107(2):387–96.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).