

AVIS DE LA COMMISSION

3 avril 2002

ANDROGEL 25mg, gel
ANDROGEL 50mg, gel

Boîte de 30 sachets
Boîte de 100 sachets

Laboratoires BESINS- International

testostérone

Liste I

Date de l'AMM : 21 septembre 2001

Motifs de la demande :

- Inscription sécurité sociale et collectivités pour les boîtes de 30 sachets
- Inscription collectivités pour les boîtes de 100 sachets.

1 - CARACTERISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1 Principe actif : testostérone

1.2 Originalité : nouvelle forme galénique d'administration de testostérone en gel cutané.

1.3 Indication thérapeutique :

Traitement substitutif d'un hypogonadisme masculin par déficit en testostérone affirmé par les signes cliniques et biologiques.

1.4 Posologie et mode d'administration:

Adulte et sujets âgés :

La posologie recommandée est de 5g de gel (soit 50mg de testostérone) appliqué une fois par jour à peu près à la même heure, de préférence le matin.

La dose quotidienne sera adaptée par le médecin en fonction de la réponse clinique ou biologique de chaque patient, sans dépasser 10g de gel par jour.

L'application doit se faire par le patient lui-même, sur une peau propre, sèche et saine, sur les épaules, les bras et/ou l'abdomen.

Après l'ouverture des sachets, le contenu total doit être extrait du sachet et appliqué immédiatement sur la peau. Laisser sécher quelques minutes avant de s'habiller. Se laver les mains à l'eau et au savon après l'application. Ne pas appliquer sur les parties génitales.

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de testostérone est atteint environ à partir du 2^{ème} jour du traitement par ANDROGEL. Afin d'ajuster la dose de testostérone, la testostéronémie doit être mesurée avant l'application et à partir du 3^{ème} jour après le début du traitement. Si la concentration plasmatique en testostérone est élevée, la posologie peut être diminuée. Si la concentration est basse, la posologie peut être augmentée, sans dépasser 10 g de gel par jour.

1.5 Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption percutanée de la testostérone varie de 7% à 13% environ de la dose appliquée.

Après absorption par la peau et saturation du « réservoir cutané », la testostérone diffuse dans la circulation générale à des taux relativement constants au cours du nyctémère.

La concentration sérique de testostérone augmente dès la première heure après l'application pour atteindre l'état d'équilibre à partir du deuxième jour. Les variations quotidiennes du taux de testostérone sont alors d'amplitude similaires à celles observées au cours du rythme circadien de la testostérone endogène. La voie percutanée évite ainsi les pics de diffusion sanguine induits par les voies injectables. Elle n'entraîne pas de concentrations hépatiques supra physiologiques du stéroïde, contrairement à l'androgénothérapie par voie orale.

L'administration de 5g d'ANDROGEL correspond à une augmentation moyenne du taux de testostérone d'environ 2,5ng/ml.

A l'arrêt du traitement, la décroissance du taux de testostérone commence à environ 24 h après la dernière administration. Le retour au taux de base s'effectue en 72 à 96 heures après la dernière administration.

Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont la dihydrotestostérone et l'estradiol.

L'élimination se fait sous la forme de métabolites conjugués de la testostérone par voie urinaire principalement, et par voie fécale.

2 - MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC (2001) :

G	:	système génito-urinaire
03	:	hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
B	:	androgènes
A	:	dérivés du 3-oxoandrostène
03	:	testostérone

2.2 Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

- Voie intramusculaire :
 - testostérone enantate (ANDROTARDYL 250 mg solution injectable
 - testostérone heptylate (TESTOSTERONE THERAMEX 250mg solution injectable (en écoulement de stock, radiation effective le 30/04/2002)

- Voie orale :
 - testostérone undecanoate (PANTESTONE, capsule)

2.3 Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison :

2.4.1 le premier en nombre de journées de traitement :
ANDROTARDYL (testostérone enantate)

2.4.2 le plus économique en coût de traitement journalier :
ANDROTARDYL(testostérone enantate)

2.4.3 le dernier inscrit :
PANTESTONE (testostérone undécanoate) - JO du 31/12/1987

2.4 Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments indiqués dans le traitement de l'hypogonadisme masculin.

3 - ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

1. Essai comparant ANDROGEL à un patch de testostérone (ANDRODERM, non commercialisé en France) chez 227 patients présentant un hypogonadisme, pendant 3 mois avec extension de l'étude pendant 3 mois.

Efficacité : restauration du taux de testostérone plasmatique physiologique s'accompagnant d'une amélioration des symptômes cliniques liés à l'hypogonadisme (diminution de la masse grasse totale, amélioration de l'activité sexuelle, augmentation de la force musculaire...).

Effets indésirables :

- réactions locales : 5%.
- troubles urogénitaux : 5 à 8% des patients sous ANDROGEL dont 4 cas d'augmentation du volume prostatique et 1 cas d'hypertrophie bénigne de la prostate (le taux d'antigène prostatique et les scores IPSS sont restés dans la normale).
- autres effets indésirables : céphalée (5%), vertiges, hypertension artérielle, diarrhées
- sorties d'essai : 3 pour effet indésirable (dépression, amnésie et troubles émotionnels, hypertension artérielle)

- modification des paramètres biologiques : augmentation des globules rouges ; de l'hémoglobine, de l'hématocrite...

2. Aucun essai comparant ANDROGEL aux spécialités à base de testostérone indiquées dans l'hypogonadisme masculin et actuellement disponibles en France n'est présenté.

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

Le rapport efficacité/indésirables de cette spécialité est important.
ANDROGEL est un traitement substitutif de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de Service Médical Rendu est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

ANDROGEL n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport aux produits de comparaison.

Cependant, pour les patients pour lesquels la voie intramusculaire est contre-indiquée (patients sous anticoagulant) ou mal acceptée, ANDROGEL apporte une ASMR de niveau IV en termes de commodité d'emploi.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Un androgène aromatisable en estrogène constitue le traitement de référence du traitement androgénique à dose substitutive chez les sujets de sexe masculin dont l'hypogonadisme est diagnostiqué cliniquement et confirmé biologiquement.

ANDROGEL représente une nouvelle voie d'administration qui permet de maintenir des taux plasmatiques stables de testostérone.

4.4 Population cible

Population cible :

- La population cible d'ANDROGEL est représentée par les sujets masculins souffrant d'hypogonadisme cliniquement et biologiquement défini, toutes étiologies confondues.
- Il n'y a pas de données épidémiologiques françaises permettant de l'estimer.
- Selon une étude étrangère (Conway 2000), l'hypogonadisme masculin concernerait environ 1 homme sur 200, soit, extrapolé à la France, près de 100 000 individus.
- Selon des données de prescription, entre 25 000 et 35 000 patients bénéficient actuellement en France d'un traitement hormonal substitutif par testostérone.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

4.5.1 Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (Boîte de 30) et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (Boîte de 30 et Boîte de 100) dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.2 Conditionnement :

Le conditionnement en boîte de 30 sachets est adapté à un mois de traitement.

4.5.3 Taux de remboursement : 65%