



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

20 décembre 2006

CONCLUSIONS	
Nom :	PUREGON PEN , Stylo injecteur réutilisable conçu pour recevoir des cartouches de l'hormone folliculo-stimulante recombinante (r-FSH) PUREGON
Modèles et références retenus :	PUREGON PEN
Fabricant :	BECTON DICKINSON AND COMPANY
Demandeur :	ORGANON SA
Données disponibles :	Depuis le dernier examen par la CEPP, aucune nouvelle étude évaluant l'efficacité de PUREGON PEN n'a été fournie. Cependant, trois études sont fournies afin de confirmer l'intérêt de l'auto-administration par un stylo injecteur au cours des protocoles d'assistance médicale à la procréation.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'auto-administration par un stylo injecteur dans les indications retenues. - l'intérêt de santé publique dans la prise en charge de certaines infertilités.
Indications :	L'hormone folliculo-stimulante recombinante PUREGON est indiquée : Chez la femme, pour le traitement de l'infertilité 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 des follicules multiples dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée. Chez l'homme, dans la déficience de la spermatogénèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope. Le stylo PUREGON PEN est destiné à l'administration de l'hormone PUREGON.
Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	PUREGON est un médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou en gynécologie obstétrique et/ou en endocrinologie et métabolisme. Le traitement par PUREGON devra être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.

Amélioration du SR :	ASR de niveau V par rapport aux autres stylos injecteurs pré-remplis.
Type d'inscription :	Ligne générique
Durée d'inscription :	/
Conditions du renouvellement :	/
Population cible :	Le nombre estimé de femmes traitées par PUREGON est de l'ordre de 52 400.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale et de modification du libellé d'inscription de PUREGON PEN sur cette liste, à savoir « PUREGON PEN, Stylo injecteur réutilisable conçu pour recevoir des cartouches de l'hormone folliculo-stimulante recombinante (r-FSH) PUREGON. »

■ Modèles et références

PUREGON PEN.

■ Conditionnement

Unitaire.

■ Applications

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications de l'autorisation de mise sur le marché de PUREGON suivantes :

1. Chez la femme, pour le traitement de l'infertilité 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 des follicules multiples dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée.
2. Chez l'homme, dans la déficience de la spermatogénèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope.

Le stylo PUREGON PEN est destiné à l'administration de l'hormone PUREGON.

Historique du remboursement

Avis favorable de la CEPP en date du 19 décembre 2001 pour l'inscription de PUREGON PEN sous la ligne générique « *Stylo injecteur avec aiguilles à cartouches pré-remplies.* »

Par arrêté du 4 avril 2002 publié au JO du 3 mai 2002, la prise en charge des stylos injecteurs avec aiguille inscrits sous la ligne générique est accordée, dans la limite d'une attribution maximale tous les 2 ans, pour l'administration de l'hormone folliculo-stimulante recombinante (r-FSH).

Par arrêté du 21 octobre 2005 publié au JO du 4 novembre 2005, PUREGON PEN a été inscrit sous nom de marque, selon le libellé suivant : « *Stylo injecteur r-FSH, PUREGON PEN, Organon SA, réutilisable conçu pour recevoir des cartouches de l'hormone r-FSH PUREGON 300 et 600 UI de la société Organon SA* ». La prise en charge est assurée dans la limite d'une attribution maximale tous les 2 ans.

La fin de prise en charge est fixée au 2 janvier 2007.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe IIb, notification par TNO (n°0336), Hollande , le 2 janvier 2001 puis 2 janvier 2004.

■ Description

Stylo injecteur à usage individuel, réutilisable, conçu pour recevoir les cartouches de PUREGON 150, 300, 600 et 900 UI (follitropine bêta, hormone folliculo-stimulante recombinante (r-FSH)).

Le stylo PUREGON PEN est spécifique des cartouches PUREGON et est destiné à être utilisé spécifiquement avec les aiguilles pour stylo BD Micro-Fine™.

■ Fonctions assurées

Administration de l'hormone folliculo-stimulante recombinante PUREGON.

■ Acte ou prestation associée

Sans objet.

Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Depuis le dernier examen par la CEPP le 19 décembre 2001, aucune nouvelle étude évaluant l'efficacité de PUREGON PEN n'a été fournie. Cependant, trois études sont fournies afin de confirmer l'intérêt de l'auto-administration par un stylo injecteur au cours des protocoles d'assistance médicale à la procréation (AMP).

Une étude française, l'étude VISION¹ (Vie quotidienne et Stimulation Ovarienne) multicentrique, descriptive, à la fois prospective et rétrospective, a été menée entre janvier et août 2004, afin d'évaluer à l'aide de questionnaires, la satisfaction des patientes pendant la phase de stimulation ovarienne des différentes techniques d'AMP. Cette étude précise notamment que chez les patientes traitées avec PUREGON PEN, l'auto-administration est jugée « très facile » dans près de 2/3 des cas, tout en présentant un temps de réalisation court.

Une étude² ouverte, randomisée, comparative, monocentrique, conduite chez 200 patientes désireuses d'entreprendre un traitement auto-administré et en cours de stimulation ovarienne en vue d'une FIV (Fécondation In Vitro) ou d'une ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection), a été réalisée entre septembre 2000 et décembre 2001. L'objectif de cette étude est de comparer l'injection de follitropine bêta par PUREGON PEN à celle de la follitropine alpha administré à l'aide d'une seringue conventionnelle, en terme commodité d'emploi, à l'aide de questionnaires remplis par les patientes. Les résultats, obtenus chez 152 patientes, montrent notamment que l'administration de follitropine par le stylo auto-injecteur conduit à un meilleur score de facilité d'emploi ($p < 0,001$).

Une étude³ ouverte, non comparative, multicentrique, a été conduite entre janvier et septembre 2002 chez des patientes anovulatoires, normogonadotropes, poursuivant une stimulation ovarienne et résistante au traitement par le citrate de clomifène. L'objectif principal de cette étude est de démontrer, à l'aide de questionnaires, que l'utilisation du stylo injecteur est bien comprise par les patientes. Les résultats, obtenus chez 43 patientes (44 patientes incluses), confirment la bonne compréhension et la facilité d'utilisation du stylo injecteur.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

L'administration de l'hormone folliculo-stimulante recombinante peut être réalisée à l'aide de :

- Seringues.
- Stylos injecteurs.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

Les situations concernées par les spécialités PUREGON entraînent une dégradation de la qualité de vie.

¹ Sedbon E, Wainer R, Perves C. Quality of life of patients undergoing ovarian stimulation with injectable drugs in relation to medical practice in France. *Reprod Biomed Online*. 2006;12:298-303.

² Platteau P, Laurent E, Albano C, Osmanagaoglu K, Vernaev V, Tournaye H et al. An open, randomized single-centre study to compare the efficacy and convenience of follitropin β administered by a pen device with follitropin α administered by a conventional syringe in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Human Reproduction*. 2003;18:1200-04.

³ Kettel LM, Scholl G, Bonaventura L, Pang S, Sacks P, Chantilis S, et al. Follistim Pen OI Study Group. Evaluation of a pen device for self-administration of recombinant human FSH in clomiphene citrate-resistant anovulatory women undergoing ovulation induction. *Reprod Biomed Online*. 2004;9:373-80.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Environ 60 000 couples consultent chaque année pour des problèmes de stérilité. Les troubles de l'ovulation représentent 1/3 des causes de stérilité.

40 000 couples recourent chaque année à des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) ⁴.

2.3 Impact

Il existe d'autres stylos injecteurs pré-remplis.

Au total, le Service Rendu par PUREGON PEN est suffisant pour une inscription sur la liste des produits et prestations remboursables, sur la description générique « Stylo injecteur avec aiguilles à cartouches pré-remplies ».

⁴ <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/72fertilitte.pdf>

Eléments conditionnant le Service Rendu

- Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- Modalités d'utilisation et de prescription

PUREGON est un médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou en gynécologie obstétrique et/ou en endocrinologie et métabolisme.

Le traitement par PUREGON devra être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des problèmes de fertilité.

Les modalités d'utilisation et de prescription du stylo PUREGON PEN sont celles retenues pour la ligne générique des stylos injecteurs avec aiguilles à cartouches pré-remplies.

La prise en charge du stylo PUREGON PEN est assurée dans la limite d'une attribution tous les deux ans.

Amélioration du Service Rendu

La commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) de PUREGON PEN par rapport aux autres stylos injecteurs.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Sans objet.

Population cible

Selon l'Avis de la commission de transparence du 16 novembre 2005 relatif à PUREGON, le nombre estimé de femmes traitées par PUREGON est de l'ordre de 52 400.

« Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2005), PUREGON (sous toutes ses formes) a fait l'objet de 27 000 prescriptions dans 77% des cas dans le traitement de l'infertilité féminine.

L'étude FIVNAT permet de déterminer le nombre de femmes traitées par PUREGON dans le cadre de la FIV et de l'ICSI.

En 2002, le nombre de femmes traitées dans le cadre d'une AMP par PUREGON seul était de 22 562 patientes et par PUREGON + HMG : 990 patientes. A cela il faut rajouter le nombre de femmes traitées pour stimulation simple qu'on estime à environ 29 000 femmes. »