

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

21 novembre 2001

PUREGON 300 UI/0,36ml, solution injectable
PUREGON 600 UI/0,72 ml, solution injectable
boîte de 1 cartouche et 7 aiguilles

Laboratoires ORGANON S.A.

Follitropine bêta (Hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH))

Liste I

Date des AMM : 10 février 2000, rectificatif : 10 avril 2001

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

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

Follitropine bêta (Hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH))

Originalité

Ces spécialités, présentées sous forme de cartouches destinées à être placées dans des stylos injecteurs, sont des compléments de gamme de PUREGON 50, 75, 100, 150 et 200 UI/0,5 ml, solution injectable.

Indications thérapeutiques

Chez la femme :

Puregon est indiqué pour le traitement de l'infertilité féminine dans les situations cliniques suivantes :

- Anovulation (y compris 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 in vitro avec transfert d'embryon (FIVETE), transfert de gamètes dans les trompes (GIFT), injection intra cytoplasmique de spermatozoï de (ICSI)).

Chez l'homme :

Déficiences de la spermatogénèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope.

Posologie

Voie sous-cutanée.

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

Chez la femme :

Il existe de grandes variations inter- et intra-individuelles dans la réponse ovarienne aux gonadotrophines exogènes. De ce fait, il est impossible de définir un schéma posologique unique. La posologie sera donc ajustée individuellement en fonction de la

réponse ovarienne. Ceci nécessite la mise en œuvre d'examens échographiques et d'une surveillance des taux d'estradiol.

Lors de l'utilisation du stylo injecteur il faut noter que le stylo est un dispositif de précision qui délivre exactement la dose pour laquelle il a été réglé. Il a été montré qu'en moyenne, une quantité plus importante de 18 % de FSH est délivrée par le stylo comparativement à une seringue conventionnelle. Ceci peut être particulièrement important lors du passage d'une seringue conventionnelle à un stylo injecteur au cours d'un cycle de traitement. En particulier lors du passage d'une seringue à un stylo, des petits ajustements de doses peuvent être nécessaires pour éviter qu'une dose trop forte ne soit donnée.

Dans des études cliniques comparatives entre PUREGON et la FSH urinaire, il a été montré que PUREGON est plus efficace que la FSH urinaire, des conditions pré-ovulatoires étant obtenues avec une dose totale plus faible et après une durée de traitement plus brève. Il est donc recommandé d'administrer PUREGON à une posologie plus faible que celle généralement utilisée pour la FSH urinaire, non seulement pour optimiser la maturation folliculaire, mais aussi pour minimiser le risque d'hyperstimulation ovarienne non souhaitée

L'expérience clinique avec PUREGON est basée sur un traitement pendant 3 cycles dans les deux indications. L'expérience pratique en FIV a montré que le taux de succès du traitement reste le même pendant les quatre premières tentatives et diminue progressivement par la suite.

- Anovulation

Un traitement séquentiel est recommandé, commençant par l'administration quotidienne de 50 UI de PUREGON. La dose initiale est maintenue pendant au moins 7 jours. En l'absence de réponse ovarienne, la dose quotidienne est ensuite progressivement augmentée jusqu'à ce que la croissance folliculaire et/ou les concentrations plasmatiques d'estradiol indiquent que la réponse pharmacodynamique est adéquate. Pour les concentrations d'estradiol, une augmentation quotidienne de 40 à 100 % est considérée comme optimale. La dose quotidienne est ensuite maintenue jusqu'à l'obtention de conditions pré-ovulatoires. Ces conditions sont obtenues lorsque l'échographie met en évidence un follicule dominant d'au moins 18 mm de diamètre et/ou lorsque les concentrations plasmatiques d'estradiol atteignent 300 à 900 pg/ml (1 000 à 3 000 pmol/l). 7 à 14 jours de traitement suffisent habituellement à créer ces conditions. L'administration de PUREGON est alors interrompue et l'ovulation peut être induite par administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG).

Si le nombre de follicules répondeurs est trop élevé ou si les concentrations d'estradiol augmentent trop rapidement (plus d'un doublement par jour pendant 2 ou 3 jours consécutifs), la dose quotidienne devra être réduite. Comme les follicules de plus de 14 mm peuvent conduire à une grossesse, la présence de multiples follicules pré-ovulatoires de plus de 14 mm fait courir le risque de grossesses multiples. Dans ce cas, l'hCG ne sera pas administrée et la grossesse devra être évitée pour prévenir une grossesse multiple.

▪ Hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée

Les protocoles de stimulation utilisés sont divers. Une dose initiale de 100 à 225 UI est recommandée pendant au moins les 4 premiers jours. Ensuite, la dose peut être ajustée individuellement, en fonction de la réponse ovarienne. Des études cliniques ont montré que des doses d'entretien comprises entre 75 et 375 UI pendant 6 à 12 jours sont suffisantes, un traitement long étant néanmoins parfois nécessaire.

PUREGON peut être administré seul ou, pour prévenir une lutéinisation prématurée en association avec un agoniste ou un antagoniste de la GnRH. Lors de l'utilisation d'un agoniste de la GnRH, une dose totale de PUREGON plus élevée peut être nécessaire pour obtenir une réponse folliculaire adéquate.

La réponse ovarienne est surveillée par échographie et par dosage de l'estradiol plasmatique. lorsque l'échographie révèle la présence d'au moins 3 follicules de 16-20 mm et que la réponse de l'estradiol est satisfaisante (concentrations plasmatiques d'environ 300-400 pg/ml (1 000-1 300 pmol/l) par follicule de diamètre supérieur à 18 mm), la phase finale de maturation des follicules est induite par administration d'hCG.

La ponction folliculaire destinée à recueillir les ovocytes est réalisée 34 à 35 heures plus tard.

Chez l'homme :

PUREGON doit être administré à une posologie de 450 UI/semaine, de préférence répartie en trois doses de 150 UI, en association avec l'hCG. Le traitement devra être poursuivi pendant au moins 3 à 4 mois avant d'obtenir une amélioration de la spermatogenèse. Si le patient n'a pas répondu après cette période, le traitement combiné peut être poursuivi ; l'expérience clinique actuelle montre qu'un traitement pendant 18 mois voir plus peut être nécessaire pour obtenir une spermatogenèse.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2001)

G	:	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
03	:	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
G	:	Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation
A	:	Gonadotrophines
06	:	Follitropine bêta

Classement dans la nomenclature ACP

G	:	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
GH	:	Gynécologie et hormones sexuelles
C13	:	Stérilité
P1	:	Inducteur de l'ovulation
P1-1	:	Gonadotrophines

Cette classification n'identifie pas les inducteurs de la spermatogenèse.

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

- FSH :
 - follitropine bêta : PUREGON 50, 75, 100, 150 et 200 UI/0,5 ml (SC et IM), solution injectable (flacon)
 - follitropine alfa : GONAL-F 37,5 ; 75 et 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable (flacon + ampoule)
- hMG (FSH 75 UI + LH 75 UI) :
 - MENOGON, poudre et solvant pour solution injectable (flacon + ampoule)

Médicaments à même visée thérapeutique :

Toutes les gonadotrophines et les stimulants de l'ovulation synthétiques

Evaluation concurrentielle

Médicaments de la classe thérapeutique de référence mentionnés au 2° de l'article R 163-18 du Code de la Sécurité Sociale

- le premier en nombre de journées de traitement :
gamme GONAL-F
- le plus économique du point de vue du coût de traitement médicamenteux :
MENOGON
- le dernier inscrit :
PUREGON 200 UI /0,5 ml

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (2000),
Journal Officiel.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Service médical rendu

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

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention dans l'anovulation (y compris dystrophie ovarienne polykystique) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans les autres indications.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par PUREGON 300 UI/0,36 ml et 600 UI/0,72 ml est important.

Amélioration du service médical rendu

Les spécialités PUREGON 300 UI/0,36 ml et 600 UI/0,72 ml apportent une amélioration mineure (niveau IV) du service médical rendu en terme de commodité d'emploi par rapport aux spécialités présentées en flacon.

Stratégie thérapeutique recommandée

Population cible

Cette nouvelle présentation ne doit pas entraîner une augmentation de la population actuellement traitée.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques, posologies de l'AMM.

Le conditionnement est adapté.

Taux de remboursement : 100%