



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 novembre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 1^{er} juin 2000 (JO du 14 juillet 2000)

PUREGON 50 UI/0,5 ml, solution injectable

1 flacon (CIP : 351 399-3)

5 flacons (CIP : 351 400-1)

PUREGON 75 UI/0,5 ml, solution injectable

1 flacon (CIP : 351 402-4)

5 flacons (CIP : 351 403-0)

PUREGON 100 UI/0,5 ml, solution injectable

1 flacon (CIP: 351 405-3)

5 flacons (CIP: 351 407-6)

PUREGON 150 UI/0,5 ml, solution injectable

1 flacon (CIP: 351 409-9)

5 flacons (CIP: 351 410-7)

Laboratoire ORGANON

follitropine bêta

Liste I

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

Date de l'AMM :

PUREGON 50 UI/0,5 ml, 75 UI/0,5 ml, 100 UI/0,5 ml, 150 UI/0,5 ml, solution injectable – 3 mai 1996, 26 avril 1999

PUREGON 200 UI/0,5 ml, solution injectable : 26 avril 1999

PUREGON 300 UI/0,36 ml, 600 UI/0,72 ml, solution injectable – 10 février 2000

PUREGON 150 UI/0,18 ml, 900 UI/1,08 ml, solution injectable - 02 août 2004

Date des rectificatifs d' AMM : 10 février 2000, 21 février 2000, 8 décembre 2000, 10 avril 2001, 5 février 2002, 28 octobre 2002, 2 août 2004, 20 octobre 2004

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint des spécialités :

PUREGON 200 UI/0,5 ml, solution injectable

1 flacon (CIP: 351 654-3)

5 flacons (CIP: 351 656-6)

PUREGON 300 UI/0,36 ml, solution injectable

1 cartouche et 2 boîtes de 3 aiguilles pour stylo (CIP: 353 097-4)

PUREGON 600 UI/0,72 ml, solution injectable

1 cartouche et 2 boîtes de 3 aiguilles pour stylo (CIP: 353 098-0)

PUREGON 150 UI/0,18 ml, solution injectable

1 cartouche et 1 boîte de 3 aiguilles pour stylo (CIP: 365 140-7)

PUREGON 900 UI/1,08 ml, solution injectable

1 cartouche et 3 boîtes de 3 aiguilles pour stylo (CIP: 365 141-3)

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

folitropine bêta

1.2. Indications

Chez la femme :

PUREGON est indiqué pour le traitement de l'infertilité féminine 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 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 intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)].

Chez l'homme :

- déficience de la spermatogenèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope.

1.3. Posologie

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

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'exams échographiques et d'une surveillance des taux d'estradiol. (Cf RCP)

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 6 novembre 1996

PUREGON 50 UI, 100 UI et 150 UI lyophilisat et solution pour usage parentéral (SC, IM)

La place de PUREGON est notable dans la prise en charge médicale de l'infertilité de la femme.

La Commission reconnaît pour PUREGON une amélioration du service médical rendu potentielle (IV) par rapport à METRODINE HP, c'est-à-dire identique à celle qui avait été obtenue pour GONAL-F.

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 et posologies de l'A.M.M sous réserve que le laboratoire fournisse à la Commission de la transparence un dossier de demande d'inscription pour le dosage à 75 UI.

Avis de la Commission du 22 janvier 1997

PUREGON 75 UI lyophilisat et solution pour usage parentéral (SC, IM)

Proposition d'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 en complément des dosages à 50, 100 et 150 UI.

PUREGON 50 UI, 75 UI, 100 UI et 150 UI, lyophilisat et solution pour usage parentéral:
Avis de la Commission du 22 septembre 1999

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 des spécialités PUREGON en solution injectable en remplacement des présentations lyophilisat et solution pour usage parentéral.

PUREGON 50 UI, 75 UI, 100 UI et 150 UI en flacon :
Avis de la Commission du 16 février 2000

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés dans toutes les indications et posologies de l'AMM.
La Commission est dans l'attente de la réévaluation du service médical rendu des spécialités de la classe.

Avis de la Commission du 15 mars 2000

Le service médical rendu de PUREGON 200 UI est comparable à celui de PUREGON 50, 75, 100 et 150 UI et est important.
PUREGON 200 UI complète la gamme PUREGON et n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique.
Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

Avis de la Commission du 6 septembre 2000 - réévaluation

PUREGON 50 UI, 75 UI, 100 UI et 150 UI en flacon :
Niveau de service médical rendu : important

Avis de la Commission du 21 novembre 2001

Deux avis ont été rendus par la Commission à cette date :
PUREGON 300 UI et 600 UI en cartouches :
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 termes de commodité d'emploi par rapport aux spécialités présentées en flacon.
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.

PUREGON 50 UI, 75 UI, 100 UI, 150 UI et 200 UI en flacon :
Cet avis concernait une demande d'extension d'indication thérapeutique : « chez l'homme : déficience de la spermatogénèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope ».
Les spécialités PUREGON n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres spécialités de comparaison.
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 l'extension d'indication thérapeutique et la posologie de l'AMM.

Avis de la Commission du 8 décembre 2004

PUREGON 150 UI et 900 UI en cartouches :

Le service médical rendu de ces spécialités est important.

Pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux présentations déjà disponibles : PUREGON 300 UI/0,36 ml et 600 UI/0,72 ml en cartouches pré-remplies.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2005

G	système génito-urinaire et hormones sexuelles
G03	hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
G03G	gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation
G03GA	gonadotrophines
G03GA06	follitropine bêta

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Ce sont les autres FSH :

follitropine alfa : GONAL-f 75, 300, 450, 900 et 1 050 UI, solution injectable (FSH recombinante)

urofollitropine : FOSTIMON 75 et 150 UI, solution injectable (FSH d'extraction urinaire)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Toutes les gonadotrophines et tous les inducteurs de l'ovulation (clomifène).

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Quelques résultats préliminaires d'une étude sur le mode de vie quotidien des patientes sous traitement par FSH injectables ont été déposés par le laboratoire.

La faiblesse méthodologique de cette étude ne permet pas d'en utiliser les données.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

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. On obtient donc un nombre estimé de femmes traitées par PUREGON de l'ordre de 52 400.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les situations concernées par les spécialités PUREGON entraînent une perturbation 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 le traitement de l'anovulation (y compris dystrophie ovarienne polykystique) chez les femmes ne répondant pas au citrate de clomifène.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Patientes anovulatoires (y compris SOPK)

Ces spécialités PUREGON 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.

Un traitement séquentiel est recommandé, commençant par l'administration quotidienne de 50 UI de PUREGON. La dose initiale est maintenue pendant au moins sept 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. La dose quotidienne est ensuite maintenue jusqu'à l'obtention de conditions préovulatoires. 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 picogrammes/ml (1000 à 3000 pmol/l). Sept 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 deux ou trois jours consécutifs), la dose quotidienne devra être réduite.

Patientes entreprenant une stimulation ovarienne en vue d'obtenir une croissance folliculaire multiple avant une Fécondation In Vitro ou d'autres techniques d'Assistance Médicale à la Procréation

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Les protocoles de stimulation utilisés sont divers. Une dose initiale de 100 à 225 UI est recommandée pendant au moins les quatre premiers jours. Ensuite, la dose peut être ajustée individuellement, en fonction de la réponse ovarienne.

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.

Hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

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 spermatogénèse. Si un 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 voire plus peut être nécessaire pour obtenir une spermatogénèse.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et aux posologies de l'AMM.

6.3.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 100%