

PUREGON^{MC}

Hypogonadisme hypogonadotrophique

Avis transmis au ministre en septembre 2023

Marque de commerce : Puregon

Dénomination commune : Follitropine bêta

Fabricant : Organon

Forme : Cartouche

Teneurs : 300, 600 et 900 unités

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Puregon^{MC} sur les listes des médicaments pour l'induction d'une spermatogénèse chez l'homme atteint d'hypogonadisme hypogonadotrophique, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour l'induction d'une spermatogénèse chez l'homme atteint d'hypogonadisme hypogonadotrophique qui désire procréer, en association avec une gonadotrophine chorionique.

L'homme doit avoir été préalablement traité par une gonadotrophine chorionique, en monothérapie, pendant au moins 6 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La follitropine bêta (Puregon^{MC}) est un analogue de l'hormone folliculostimulante humaine (FSH). Cette dernière régule la fonction reproductrice et, chez l'homme, stimule la production de sperme par les testicules. La follitropine bêta s'administre par voie sous-cutanée à raison de 1 dose hebdomadaire de 450 unités, répartie en 2 à 3 injections, en association avec une gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Chez l'homme, Puregon^{MC} est « indiqué pour la spermatogénèse insuffisante due à un hypogonadisme hypogonadotrophique ».

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

En 2021, à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux, des travaux de réévaluation des médicaments nécessaires aux fins de procréation médicalement assistée ont été déployés. L'objectif du mandat était d'assurer la concordance entre les indications reconnues pour le paiement et les services couverts par le projet de loi n° 73 ([INESSS 2021](#)). À la suite de ces travaux, le fabricant de Puregon^{MC} a soumis une demande de réévaluation de son produit pour le traitement de l'infertilité masculine. Il s'agit donc de la 2^e évaluation de Puregon^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

À noter que des cliniciens ayant une expertise en infertilité masculine ont demandé qu'une follitropine soit remboursée pour son usage dans le cadre d'une procédure chirurgicale qui a pour but d'extraire le sperme des testicules (TESE, *Testicular sperm extraction*). Or, cet usage spécifique n'est octroyé à aucune follitropine par Santé Canada. C'est pourquoi l'INESSS n'a pas procédé à l'évaluation de Puregon^{MC} dans le cadre d'une TESE.

BREF HISTORIQUE

Février 2011 [Avis de refus – Aspect économique et pharmacoéconomique](#)

CONTEXTE DE LA MALADIE

L'hypogonadisme hypogonadotrophique se caractérise par de faibles niveaux de testostérone, ce qui altère la spermatogénèse. Une combinaison de l'hormone lutéinisante (LH) et de la FSH peut être utilisée pour augmenter les taux de testostérone et ainsi rétablir la spermatogénèse. La gonadotrophine chorionique humaine (Pregnyl^{MC} et versions génériques) agit en mimant l'effet de la LH. Si son utilisation en monothérapie n'est pas suffisante pour stimuler la spermatogénèse, la gonadotrophine humaine (Menopur^{MC}), la follitropine alpha (Gonal-f^{MC}) ou la follitropine bêta (Puregon^{MC}) peut être ajoutée. La gonadotrophine humaine, qui contient une combinaison de FSH et de LH, est inscrite à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments. Aucun médicament contenant uniquement de la FSH n'est inscrit sur les listes pour induire une spermatogénèse; seule la follitropine bêta a l'indication de Santé Canada chez l'homme.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la follitropine bêta pour le traitement de l'infertilité chez les hommes présentant de l'hypogonadisme hypogonadotrophique a été reconnue par l'INESSS en 2011 ([INESSS 2011](#)). Depuis, aucune nouvelle donnée ne vient remettre en question la valeur thérapeutique de la follitropine bêta pour cette indication.

Besoin de santé

L'hypogonadisme hypogonadotrophique, en raison des faibles niveaux de testostérone, peut entraîner de la fatigue, une diminution de la masse musculaire et de la densité osseuse, ainsi que l'infertilité. Cette dernière peut être associée à une détresse psychologique et émotionnelle, tant chez les personnes atteintes que chez leur partenaire.

Actuellement, seules des gonadotrophines humaines, combinant la FSH et la LH, sont inscrites sur les listes à certaines conditions, pour le traitement de l'hypogonadisme hypogonadotrophique chez l'homme. Dans

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

ce contexte, l'inscription sur les listes des médicaments de la follitropine bêta permettrait aux hommes de recevoir un traitement à base de FSH uniquement, ce qui faciliterait l'individualisation des doses.

JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition de Puregon^{MC} et de son principal comparateur se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de Puregon^{MC} et de son principal comparateur

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours ^c
Follitropine bêta Cart. Puregon ^{MC}	450 UI par semaine, fractionnées en 2 ou 3 doses	291 \$/Cart. de 300 UI/0,36 ml 582 \$/Cart. de 600 UI/0,72 ml 873 \$/Cart. de 900 UI/1,08 ml	1 746 \$
COMPARATEUR			
Gonadotrophines Pd. Inj. S.C. Menopur ^{MC}	225 à 900 UI par semaine	55 \$/fiole de 75 UI	660 à 2 640 \$

Cart. : Cartouche; hCG : Gonadotrophine chorionique humaine; Pd. Inj. S.C. : Poudre injectable sous-cutanée; UI : Unité internationale.

- La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle retenue lors des précédentes évaluations de l'INESSS. Ces traitements sont administrés en association avec l'hCG.
- Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* (août 2023).
- Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut également le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Aucune analyse pharmacoéconomique n'ayant été soumise par le fabricant, l'INESSS ne peut pas évaluer l'efficacité de la follitropine bêta comparativement aux gonadotrophines. Puisque les 2 traitements contiennent de la FSH, l'Institut a tenu tout de même à mettre en évidence certains éléments économiques et cliniques jugés pertinents à l'aide d'une analyse coût-conséquences dont les caractéristiques sont présentées ci-après.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Coût-conséquences
Population ciblée	Hommes adultes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique et désirant procréer, en association avec une gonadotrophine chorionique. L'homme doit avoir été préalablement traité par une gonadotrophine chorionique en monothérapie pendant au moins 6 mois.
Traitements	Follitropine bêta (Puregon ^{MC}) comparée aux gonadotrophines (Menopur ^{MC})
Perspective de l'analyse retenue	Ministère de la Santé et des Services sociaux
Coûts considérés dans l'analyse	D'acquisition, les autres coûts étant présumés similaires

Les résultats de l'analyse sont présentés dans le tableau ci-après.

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant Puregon^{MC} à Menopur^{MC} pour le traitement des hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique et désirant procréer (INESSS)

	Follitropine bêta	Gonadotrophines
Données cliniques		
Efficacité : l'induction d'une spermatogénèse chez l'homme atteint d'hypogonadisme hypogonadotrophique	En l'absence de données comparatives, il n'est pas possible de statuer pour ces paramètres	
Innocuité		
Autres données		
Modalités d'administration	Solution en cartouches pour injection sous-cutanée	Poudre lyophilisée à reconstituer pour injection sous-cutanée
Individualisation des doses de FSH	Possible, car traitement à base de FSH uniquement	Impossible, car traitement combinant de la LH et de la FSH
Données économiques		
Coûts d'acquisition du médicament par période de 28 jours	1 746 \$	1 041 \$ ^a
Coût moyen de traitement ^{b,c}	19 767 \$	11 789 \$

FSH : Hormone de stimulation folliculaire; hCG : Gonadotrophine chorionique humaine; LH : Hormone lutéinisante.

- Ce coût provient de la dose moyenne de 355 UI par semaine de Menopur^{MC}, calculée en fonction des données de facturation de la RAMQ du 1^{er} mai 2017 au 30 avril 2023.
- Ce coût inclut les coûts d'acquisition du médicament, sauf ceux des traitements concomitants (coûts de hCG jugés similaires entre les traitements) et des traitements subséquents ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.
- Une durée moyenne de traitement de 317 jours est retenue pour l'estimation de ces coûts. Ces données sont tirées des statistiques de facturation de la RAMQ de Menopur^{MC} s'échelonnant du 1^{er} mai 2017 au 30 avril 2023. La durée moyenne de traitement a été estimée similaire pour les 2 traitements.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Les options de traitement pour l'induction d'une spermatogénèse chez l'homme atteint d'hypogonadisme hypogonadotrophique sont limitées. Il y a plusieurs années, 2 produits contenant des gonadotrophines étaient inscrits sur les listes pour l'indication chez l'homme; depuis, Repronex^{MC} a été retiré du marché. Il ne restait que Menopur^{MC}, dont la rupture de stock à l'automne 2021 a fait que les hommes n'avaient plus

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'option remboursée. Cela n'a pas été le cas pour le traitement de l'infertilité chez la femme, puisqu'en plus de Menopur^{MC}, d'autres options sont inscrites sur les listes (Gonal-F^{MC}, Puregon^{MC} et Rekovelle^{MC}).

Analyse d'impact budgétaire

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et des facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS ne s'attend pas à ce que l'inscription de la follitropine bêta ait une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget de la RAMQ ou des établissements de santé sur une période de 3 ans. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants 2023](#)), l'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

Toutefois, l'INESSS a tenu à souligner que le nombre attendu de patients pouvant être admissibles au traitement par la follitropine bêta est faible. Chaque année, il est estimé que 1 à 5 hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique et assurés par la RAMQ auront recours à un traitement d'induction d'une spermatogénèse, principalement par des gonadotrophines, et en l'absence de celles-ci, par la follitropine bêta.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'ajouter une indication à Puregon^{MC} pour l'induction d'une spermatogénèse chez l'homme atteint d'hypogonadisme hypogonadotrophique. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de la follitropine bêta a été reconnue par l'INESSS en 2011 et aucune nouvelle donnée ne remet en question cette reconnaissance.
- Le coût d'acquisition par cycle de 28 jours de la follitropine bêta est de 1 746 \$. Celui-ci est inclus dans l'intervalle de coûts de son comparateur (entre 660 et 2 640 \$).
- En l'absence de données comparatives entre la follitropine bêta et les gonadotrophines, aucune analyse d'efficacité n'a été effectuée. Toutefois, et bien que ces 2 traitements contiennent notamment de la FSH, le coût moyen de traitement par la follitropine bêta (19 767 \$) est supérieur à celui des gonadotrophines (11 789 \$).
- Une incidence marginale est attendue sur le budget de la RAMQ après l'ajout de cette indication reconnue.
- En raison de son coût de traitement supérieur, non justifié par un bénéfice clinique comparativement aux gonadotrophines, une condition d'atténuation du fardeau économique serait normalement appropriée. Toutefois, en raison de la faible incidence budgétaire attendue (environ 8 000 \$ supplémentaire par patient pour 1 à 5 patients par année), du faible risque de mauvais usage et du souci d'équité entre les hommes et les femmes (pour ces dernières, la follitropine bêta est remboursée), l'INESSS recommande l'ajout de l'indication, sans condition d'atténuation du fardeau économique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Puregon^{MC} – infertilité masculine. Québec. Qc :INESSS;2011. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/puregon-1140.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Menopur^{MC} – infertilité masculine. Québec. Qc :INESSS;2012. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/menopur-1466.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Médicaments – procréation médicament assistée. Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2021/Procreation_assistee_2021_10.pdf
- **Organon Canada Inc.** Puregon^{MC}. Monographie de produit. 2021/03/26 Disponible à : https://www.organon.com/canada-fr/wp-content/uploads/sites/28/2021/05/PUREGON-PM_F.pdf

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).