

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

04 février 2009

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 6 novembre 2007 (JO du 13 novembre 2007)

CLOMID 50 mg, comprimé
Boîte de 5 comprimés (CIP : 326 233-8)

SANOFI AVENTIS FRANCE
Citrates de clomifène

Code ATC : G03GB02

Liste I

Date du visa : 24 août 1967 Date de l'AMM : 30 juillet 1974

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

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Citrate de clomifène

1.2. Indications

« Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle :

- stérilité par anovulation ;
- stérilité par dysovulation :
 - « corps jaune inadéquat »,
 - phase lutéale courte,
 - syndrome des ovaires polykystiques.

Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique :

- dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire,
- dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale (après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal).

Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV). »

1.3. Posologie

Cf RCP

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

Avis de la commission de la transparence du 6 septembre 2000

-« Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle :

- stérilité par anovulation ;
- stérilité par dysovulation :
 - « corps jaune inadéquat »,
 - phase lutéale courte,
 - syndrome des ovaires polykystiques.

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité. »

La commission a conclu que le SMR était important dans cette indication.

-« Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique :

- dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire,

- dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale (après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal).

L'affection concernée par cette spécialité n'engage pas le pronostic vital du patient n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité. »

La commission a conclu que le SMR était important dans cette indication.

-« Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV). »

En 2000, la commission de la transparence ne s'était pas prononcée concernant le service médical rendu par le citrate de clomifène dans cette indication.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2008)

G :	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
G03 :	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
G03G :	Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation
G03GB :	Stimulants synthétiques de l'ovulation
G03GB02 :	Clomifène

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

PERGOTIME 50 MG comprimé sécable (citrate de clomifène)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

-Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle.

Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation.

Gonadotrophines et analogues de la GnRH

-Test à visée diagnostique et thérapeutique des aménorrhées hypothalamo-hypophysaires ou durables normoprolactinémiques consécutives à une contraception orale.

Test GnRH et Test à la progestérone

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES/ REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

4.1.1. Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle.

Test à visée diagnostique et thérapeutique des aménorrhées hypothalamo-hypophysaires ou durables normoprolactinémiques consécutives à une contraception orale.

Dans ces indications, les données fournies par le laboratoire et les données acquises de la science sur les pathologies concernées ainsi que ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{i,ii,iii,iv,v,vi,vii,viii,ix,x,xi,xii,xiii,xiv,xv}. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du SMR du clomifène. Ces données ne seront donc pas détaillées.

4.1.2. Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV)

Le laboratoire a fourni 4 publications^{xvi,xvii,xviii,xix}.

Deux d'entre elles concernent le CLOMID dans l'indication induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation^{xviii,xix}.

- Une revue systématique de la littérature regroupant 12 articles avait pour objectif de comparer l'efficacité diagnostique du clomifène par rapport à celle de la mesure de la FSH basale pour dépister une faible réponse ovarienne et pour établir les chances de grossesse après fécondation in vitro (Hendricks et al^{xvi}).

Les auteurs ont conclu que le test au clomifène n'apportait pas de valeur ajoutée par rapport à la mesure de la FSH dans l'évaluation de la réserve ovarienne des patientes éligibles pour une FIV.

- Une étude randomisée^{xvii} avait pour objectif de comparer l'efficacité diagnostique du test au clomifène (n=56) à celle du test à la FSH (n=54) sur la détection des patients faiblement répondeurs et des patients hyper-répondeurs en prenant comme critère le nombre d'ovocytes récupérés après stimulation.

Dans cette étude, le test au clomifène a permis une meilleure prédiction d'une réponse faible définie par moins de 6 ovocytes récupérés au seuil de 18IU/l (ROC-AUC=0,87, précision=89%, sensibilité=73%, spécificité 95%), et le test à la FSH a permis une meilleure prédiction d'une hyper-réponse définie par plus de 20 ovocytes récupérés (ROC-AUC=0,92). Les résultats de la modélisation statistique utilisée dans cette étude nécessiteraient cependant d'être validés sur d'autres échantillons indépendants de patients.

- Une étude randomisée^{xviii} réalisée chez des patientes avant injections intra cytoplasmiques de spermatozoïdes (ICSI) a comparé :

- un groupe de 60 patientes traitées par l'association citrate de clomifène + gonadotrophines ménopausiques d'origine humaine (HMG) + cetrorelix (analogue de la GnRH)
- et un groupe de 60 patientes traitées par buséréline (analogue de la GnRH) puis HMG.

Le critère principal était la quantité de gonadotrophine utilisée. Les critères secondaires étaient l'épaisseur de l'endomètre, le taux de grossesse.

Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes traités en termes de taux de grossesses mais que l'utilisation de gonadotrophines était moindre dans le groupe clomifène/cetrorelix/HMG que dans le groupe buséréline (p<0.001). Cette étude ne permet pas de donner un avis pertinent sur l'efficacité du CLOMID du fait

des modalités thérapeutiques retenues qui ne différaient pas uniquement par le citrate de clomifène.

- La quatrième étude^{xix} avait pour objectif de comparer le citrate de clomifène par rapport à des faibles doses de FSH recombinante pour la stimulation en vue d'une insémination intra utérine.

L'étude était randomisée et a inclus 138 couples au total, avec infertilité idiopathique ou masculine, sans que la fonction ovarienne de la femme soit connue. Les critères principaux d'évaluation étaient le nombre de grossesse en cours et le nombre de naissance vivante.

Il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes en termes de taux de grossesses en cours (n=27 – 38 % dans le groupe Clomifène versus n=23 - 34,4 % dans le groupe FSH) et en termes de naissances vivantes (n=20 – 28,2 % dans le groupe clomifène versus n=18 – 26,9 % dans le groupe FSH).

Mais le nombre de couples nécessaires prévu dans le protocole (130 par groupe) n'a pas été atteint et il n'est donc pas possible de conclure sur l'efficacité du citrate de clomifène dans cette indication, par manque de puissance.

4.2. Effets indésirables/Sécurité

Les données de pharmacovigilances depuis 2000 ne sont pas susceptibles de modifier le profil de tolérance de cette spécialité.

4.3. Conclusion

Dans les indications concernant le traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle et le test à visée diagnostique et thérapeutique des aménorrhées hypothalamo-hypophysaires ou durables normoprolactinémiques consécutives à une contraception orale, les données déposées par le laboratoire ne sont pas susceptibles de modifier le SMR.

Dans l'indication : Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation, le laboratoire a déposé les résultats de 4 études publiées. L'une d'elle a comparé le citrate de clomifène à la FSH pour la stimulation en vue d'une insémination intra utérine. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes pour le taux de grossesses ou de naissances vivantes.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (cumul mobile annuel à août 2008), il a été observé 63 000 prescriptions de CLOMID. La posologie et les indications sont conformes au RCP.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

-Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle.

Les données fournies par le laboratoire et les données acquises de la science ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans cette indication de l'AMM.

-Test à visée diagnostique et thérapeutique des aménorrhées hypothalamo-hypophysaires ou durables normoprolactinémiques consécutives à une contraception orale.

Les données fournies par le laboratoire et les données acquises de la science ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans cette indication de l'AMM.

-Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV).

Les situations concernées par la spécialité CLOMID entraînent une perturbation de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est mal établi.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de la place de la spécialité CLOMID dans la stratégie thérapeutique pour cette indication, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité dans cette indication.

Le service médical rendu est important dans cette indication de l'AMM.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

D'après les recommandations de l'Afssaps d'avril 2004ⁱ :

- dans la stérilité par anovulation ou dysovulation le citrate de clomifène est recommandé comme traitement de première intention à l'exception des insuffisances ovariennes et des aménorrhées d'origine haute avec test au progestatif négatif.

- dans le syndrome des ovaires polykystiques, le citrate de clomifène est recommandé comme traitement de première intention. Ceci est confirmé dans les recommandations de l'Afssaps de 2007ⁱⁱ.

Le test au clomifène est utilisé dans un but diagnostique et thérapeutique dans certaines aménorrhées (avis d'expert).

Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra utérine, FIV)

- dans la stimulation de l'ovulation associée à la fécondation in vitro (FIV), d'après les recommandations de l'Afssaps d'avril 2004ⁱ: « le citrate de clomifène n'est pas recommandé en pratique courante (Accord professionnel) ». Les études fournies par le laboratoire ne permettent pas de situer précisément la place du citrate de clomifène dans la stratégie thérapeutique des FIV.

Cependant, selon avis d'experts, le citrate de clomifène pourrait être utilisé dans cette indication chez les patientes mauvaises répondeuses, en vue de diminuer les doses de gonadotrophines administrées.

- dans la stimulation de l'ovulation chez une femme normo ovulante en vue d'une insémination intra utérine, d'après les recommandations de l'Afssaps d'avril 2004ⁱ confirmées par celle de 2007ⁱⁱ : le citrate de clomifène seul n'a pas démontré son efficacité. Son usage n'est pas recommandé (Grade : B). Les gonadotrophines peuvent s'utiliser seules ou en association au citrate de clomifène (dans le but de diminuer le nombre d'unités utilisées) et sont proposées en première intention (Grade : B).

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 les indications et aux posologies de l'AMM.

- 6.3.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription
6.3.2. Taux de remboursement : 65 %

ⁱ Afssaps. Recommandations de bonne pratique – Les médicaments inducteurs de l'ovulation – Avril 2004

ⁱⁱ AFSSAPS. Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines, Recommandations, Actualisation Avril 2007

ⁱⁱⁱ Beck JI, Boothroyd C, Proctor M., Farquhar C, Hugues E Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. Cochrane database of systematic reviews 2005 ;1 :1-42

^{iv} Dehbashi S, Vafaei H, Parsanezhad MD, Alborzi S. Time of initiation of clomiphene citrate and pregnancy rate in polycystic ovarian syndrome. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2006;93:44-48.

^v Palomba S, Russo T, Orio F, Falbo A, Manguso F, Sammartino A et al. Uterine effects of clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study. Human Reproduction 2006;21(11):2823-2829.

^{vi} Lopez E, Gunby J, Daya S, Parrilla J, Abad L, Balasch J. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: randomized trial of clomiphene citrate versus low-dose recombinant FSH as first line therapy. Reproductive BioMedicine Online 2004;(9),4 :382-390

^{vii} Kelekci S, Saygili-Yilmaz E, Inan I, Eminsoy G. A trial of a new regimen with clomiphene citrate administration to reduce the antiestrogenic effects on reproductive end organs. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 2004;116:54-57.

^{viii} MEDIC'AM. Disponible sur : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medic-am-generic-am-biolam/medic-am-2002-2007.php> site consulté le 30/06/08

^{ix} Frydman R. Fécondation, stérilité, AMP. Quelles sont les règles de bonnes pratiques ? La revue du praticien 2006;56:477-478.

^x Rossin B. Exploration du couple infertile. La revue du praticien 2006;56:479-490.

^{xi} Touraine P. Aménorrhée, orientation diagnostique. La revue du praticien 2007;57:1829-1836.

^{xii} Dreifuss-Netter F. Assistance médicale à la procréation : conditions d'accès. Centre de documentation multimedia en Droit Médical. Disponible sur : <http://www.droit.univ-paris5.fr/cddm/modules.php?name=News&file=article&sid=4> site consulté le 30/06/08

^{xiii} Agence de la Biomédecine. L'assistance médicale à la procréation. Quelques chiffres. Disponible sur : www.procreationmedicale.fr site consulté le 30/06/08

^{xiv} Université de Strasbourg. Aménorrhée secondaire. 2005:242-248. Disponible sur : http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/gynecologie/amenorrhees_2nde.pdf site consulté le 30/06/08

^{xv} Amer SA, Li TC, Metwally M, Emarh M, Ledger WL. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2008 Sep 14.

^{xvi} Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LFJMM, te Velde ER, Broekmans FJM. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. Fertility and Sterility 2006;86(4):807-818.

^{xvii} Kwee J, Schats R, McDonnell J, Schoemaker J, Lambalk CB. The clomiphene citrate challenge test versus the exogenous follicle-stimulating hormone ovarian reserve test as a single test for identification of low responders and hyperresponders to in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2006;85(6):1714-1722.

^{xviii} Lin YH, Hwang JL, Seow KM, Huang LW, Hsieh BC, Tzeng CR. Comparison of outcome of clomiphene citrate/human menopausal gonadotrophin/cetrorelix protocol and buserelin long protocol – a randomized study. *Gynecological Endocrinology* 2006;22(6):297-302.

^{xix} Dankert T, Kremer JAM, Cohlen BJ, Hamilton CJCM, Pasker-de Jong PCM, Straatman H, van Dop PA. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Human Reproduction* 2007;22(3):792-797.