



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 octobre 2015

CETROTIDE 0,25 mg, poudre et solvant pour solution injectable B/1 flacon (CIP : 3400935177902)

Laboratoire MERCK SERONO

DCI	cétrorélix
Code ATC (2015)	H01CC02 (Hormone inhibitrice de la libération des gonadotrophines)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, suivie de prélèvement d'ovocytes et de techniques de reproduction assistée. Dans les études cliniques, Cetrotide a été associé à la gonadotrophine de femme ménopausée (HMG). Cependant, l'expérience plus réduite acquise avec l'hormone folliculo-stimulante (FSH) recombinante suggère une efficacité équivalente. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 13 avril 1999	
	Rectificatifs et teneur : Des modifications du RCP sont survenues depuis le dernier renouvellement d'inscription (cf. Annexe 1).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie obstétrique, en endocrinologie et métabolisme Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement	
Classement ATC	H H01 H01C H01CC H01CC02	Préparations d'hormones systémiques, hormones sexuelles et insuline exclues Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues Hormones hypothalamiques Hormones inhibitrices de la libération des gonadotrophines Cétrorélix

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 08/06/2010 (JO du 24/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 27/01/2010, la Commission a considéré que le SMR de CETROTIDE 0,25 mg était important dans l'indication de l'AMM.

La spécialité CETROTIDE 3 mg n'est pas concernée par cette demande de renouvellement d'inscription car son AMM a été abrogée le 28/11/2014.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, suivie de prélèvement d'ovocytes et de techniques de reproduction assistée.

Dans les études cliniques, CETROTIDE a été associé à la gonadotrophine de femme ménopausée (HMG). Cependant, l'expérience plus réduite acquise avec l'hormone folliculo-stimulante (FSH) recombinante suggère une efficacité équivalente »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2}. Les schémas d'administrations du cétrorex utilisés dans ces études n'ayant pas été validés par l'AMM, ces données n'ont pas été prises en compte.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 13 avril 2010 au 12 avril 2013).

Ces données de pharmacovigilance internationales n'ont pas mis en évidence de nouveau signal concernant l'utilisation de cette spécialité.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (Annexe 1).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2014), CETROTIDE a fait l'objet de 1 622 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'infertilité et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation de CETROTIDE par la Commission du 27/01/2010, deux méta-analyses et une recommandation ont apporté des précisions sur la place des antagonistes de la GnRH dans le traitement de l'infertilité^{3,4,5}:

¹Kolibianakis EM, Venetis CA, Kalogeropoulou L et al. Fixed versus flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist administration in in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):558-62

²Hamdine O, Macklon NS, Eijkemans MJ et al. Comparison of early versus late initiation of GnRH antagonist co-treatment for controlled ovarian stimulation in IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2013 Dec;28(12):3227-35

³Lin H, Li Y, Li L, Wang W, Yang D, Zhang Q. Is a GnRH antagonist protocol better in PCOS patients? A meta-analysis of RCTs. *PLoS ONE* 2014;9 (3):e91796.

⁴ NICE clinical guideline 156 – Fertility - Assessment and treatment for people with fertility problems - Issued: February 2013 - guidance.nice.org.uk/cg156

⁵ Al-Inany HG, Youssef MAFM, Aboulghar M, Broekmans FJ, Sterrenburg MD, Smit JG, Abou-Setta AM. Gonadotrophin releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5. Art. No.: CD001750. DOI: 10.1002/14651858.CD001750.pub3.

- Une revue Cochrane⁵ a conclu à une diminution du risque de SHO au cours des cycles de stimulation de l'ovulation pour FIV ou ICSI en cas d'utilisation des antagonistes de la GnRH comparativement aux agonistes en protocole long.
- Une méta-analyse³ n'a pas mis en évidence des différences entre les antagonistes et les agonistes en protocole long de la GnRH, chez les patientes atteintes du syndrome d'ovaires polykystiques (SPOK) entreprenant une fertilisation in vitro avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (FIV-ICSI), en termes du taux de grossesse clinique. Toutefois, l'incidence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) sévère a été inférieure avec les antagonistes comparée à celle avec les agonistes en protocole long.
- Une recommandation du NICE met au même niveau de la stratégie thérapeutique les agonistes et les antagonistes de la GnRH⁴.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 27/01/2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'infertilité entraîne une perturbation de la qualité de vie chez les personnes souhaitant concevoir un enfant. L'ovulation prématurée conduit à l'échec d'une stimulation ovarienne contrôlée.
- ▮ Il s'agit d'un traitement préventif de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, suivie de prélèvement d'ovocytes et de techniques de reproduction assistée.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CETROTIDE reste important dans la prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, suivie de prélèvement d'ovocytes et de techniques de reproduction assistée.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 100%**

▮ **Conditionnement :** Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Tableau 1. Modifications du RCP survenues depuis le dernier renouvellement d'inscription

Ancien RCP 25/03/2009	Nouveau RCP 08/09/2014
Section 5.1. Propriété pharmacodynamiques	
Classe pharmacothérapeutique: antagonistes de la GnRH, code ATC: H01CC02. Le cétrorélix est un antagoniste du facteur de libération de l'hormone lutéinisante (LH-RH). La LHRH se lie aux récepteurs membranaires des cellules hypophysaires. Le cétrorélix entre en compétition avec la LH-RH endogène au niveau de ses récepteurs. Grâce à ce mode d'action, le cétrorélix contrôle la sécrétion des gonadotrophines (LH et FSH). Le cétrorélix inhibe de façon dose-dépendante la sécrétion de la LH et de la FSH par l'hypophyse. La suppression se produit pratiquement immédiatement et se maintient pendant la poursuite du traitement, sans effet stimulant initial. Chez la femme, le cétrorélix retarde le pic de LH et par conséquent l'ovulation. Chez les femmes subissant un traitement de stimulation ovarienne, la durée d'action du cétrorélix est dose-dépendante. Après administration d'une dose unique de 3 mg de cétrorélix, la durée d'action est d'au moins 4 jours. Au 4ème jour, l'effet supprimeur est d'environ 70 %. A la dose de 0,25 mg par injection, des injections répétées toutes les 24 heures maintiennent l'effet du cétrorélix. Chez l'animal comme chez l'homme, les effets hormonaux antagonistes du cétrorélix sont complètement réversibles à l'arrêt du traitement.	Classe pharmacothérapeutique: antagonistes de la GnRH, code ATC: H01CC02. <u>Mécanisme d'action</u> Le cétrorélix est un antagoniste du facteur de libération de l'hormone lutéinisante (LH-RH). La LHRH se lie aux récepteurs membranaires des cellules hypophysaires. Le cétrorélix entre en compétition avec la LH-RH endogène au niveau de ses récepteurs. Grâce à ce mode d'action, le cétrorélix contrôle la sécrétion des gonadotrophines (LH et FSH). Le cétrorélix inhibe de façon dose-dépendante la sécrétion de la LH et de la FSH par l'hypophyse. La suppression se produit pratiquement immédiatement et se maintient pendant la poursuite du traitement, sans effet stimulant initial. <u>Efficacité et Sécurité clinique</u> Chez la femme, le cétrorélix retarde le pic de LH et par conséquent l'ovulation. Chez les femmes subissant un traitement de stimulation ovarienne, la durée d'action du cétrorélix est dose-dépendante. Après administration d'une dose unique de 3 mg de cétrorélix, la durée d'action est d'au moins 4 jours. Au 4ème jour, l'effet supprimeur est d'environ 70 %. A la dose de 0,25 mg par injection, des-injections répétées toutes les 24 heures maintiennent l'effet du cétrorélix. Chez l'animal comme chez l'homme, les effets hormonaux antagonistes du cétrorélix sont complètement réversibles à l'arrêt du traitement.