

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 mai 2019

*citrate de clomiphène***CLOMID 50 mg, comprimé**

B/5 (CIP : 34009 326 233 8 9)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	G03GB02 (stimulants synthétiques de l'ovulation)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> • stérilité par anovulation • stérilité par dysovulation : <ul style="list-style-type: none"> ○ « corps jaune inadéquat » ○ phase lutéale courte ○ syndrome des ovaires polykystiques. <p>Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intrautérine, FIV) »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale 24 août 1967 AMM validée 03 février 1998 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2019 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 clomiphène

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 31/12/2013

Dans son dernier avis de renouvellement du 5 mars 2014, la Commission a considéré que le SMR de CLOMID était important dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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 intrautérine, FIV). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 2 avril-2012 au 1^{er} avril 2013). Pendant cette période, l'hypertriglycéridémie a été ajoutée aux sections précautions d'emploi et effets indésirables des documents de sécurité de référence du laboratoire (CCDS-CCSI). Le CCSI a été mis à jour le 23 avril 2013 avec ajout dans la section effets indésirables de : diminution de l'épaisseur endométriale, tachycardie, palpitations, pancréatite.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe) concernant principalement les rubriques :

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :
Arrêt définitif du traitement en cas d'apparition de troubles visuels.
Risque d'hypertriglycéridémie en cas d'hypertriglycéridémie familiale ou préexistante, d'une utilisation à dose supérieure et/ou sur une durée de traitement plus longue que recommandées. Une surveillance périodique du taux des triglycérides plasmatiques peut être indiquée chez ces patients
- Effets indésirables :
Réduction de l'épaisseur de l'endomètre, troubles cardiaques : tachycardie, palpitations, paresthésies transitoires, anxiété, dépression, troubles de l'humeur (incluant modification de l'humeur, sautes d'humeur et irritabilité), affections hépatobiliaires : augmentation des transaminases, pancréatite, troubles métaboliques : une hypertriglycéridémie associée parfois à une pancréatite a été observée chez des patients ayant une hypertriglycéridémie familiale ou préexistante et/ ou lors d'une utilisation à dose et durée supérieures à celles recommandées. Une surveillance périodique du taux des triglycérides plasmatiques peut être indiquée chez ces patients.

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité CLOMID est estimé à 62 975.

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 la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémique d'origine haute, les aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire, les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale (après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal) et l'induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV) et leurs modalités de prise en charge ont

également été prises en compte¹. Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 4 février 2009, la place de CLOMID dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 5 mars 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

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

- ▶ La stérilité entraîne une dégradation de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/ effet indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CLOMID reste important dans l'indication « Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle ».

5.1.2 Test à visée diagnostique et thérapeutique dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire, dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale

- ▶ 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/ effet indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CLOMID reste important dans l'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) ».

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

- ▶ La stérilité entraîne une dégradation de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/ effet indésirables de cette spécialité dans cette indication est mal établi.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.

¹ Kamath MS, Maheshwari A, Bhattacharya S, Lor KY, Gibreel A. Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CLOMID reste important dans l'indication « Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV). »

05.2 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 les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement**

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

06 ANNEXE

Tableau comparatif des RCP : seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau

RCP JUIN 2013	RCP NOVE
<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Clomifène (citrate de) 50 mg</p> <p>Pour un comprimé</p> <p>Excipients : lactose, saccharose.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE</p> <p>Citrate de clomifène 50,00</p> <p>Pour un comprimé de 320 mg.</p> <p>Excipients à effet notoire : lactose, sac</p> <p>Pour la liste complète des excipients, v</p>
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>[.....]</p> <p>Clomid s'administre par voie orale et ne peut être employé que sous surveillance médicale spécialisée.</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administrat</p> <p>Posologie</p> <p>[.....]</p> <p>Mode d'administration</p> <p>CLOMID s'administre par voie orale et surveillance médicale spécialisée.</p>
<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypersensibilité au clomifène ou à l'un des excipients, • affections hépatiques sévères ou récentes, • hémorragies gynécologiques d'étiologie mal précisée, • tumeurs hormono-dépendantes, • kystes organiques de l'ovaire, • troubles visuels pendant le traitement ou lors de traitements antérieurs. 	<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active la rubrique 6.1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Affections hépatiques sévères ou r • Hémorragies gynécologiques d'éti • Tumeurs « hormono-dépendantes • Kystes organiques de l'ovaire. • Troubles visuels pendant le traite <p>antérieurs.</p>

<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [.....] <i>Au cours du traitement :</i> [.....]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes visuels : La patiente doit être avertie du risque de survenue de symptômes visuels, du type vision trouble, persistance des images lumineuses, phosphènes, scotomes scintillants. Ces symptômes peuvent apparaître pendant ou après le traitement par Clomid et sont habituellement réversibles. Cependant, des cas de troubles visuels prolongés, même après l'arrêt de Clomid, ont été rapportés. Ces troubles visuels peuvent être irréversibles, notamment si la posologie et /ou la durée de traitement sont supérieures à celles recommandées. En cas d'apparition de troubles visuels, le traitement devra être arrêté et un examen ophtalmologique complet réalisé. Quelques rares cas de cataractes capsulaires postérieures ont été rapportés chez des patientes prenant CLOMID, sans qu'une relation de cause à effet puisse être écartée ou retenue. <p>Précautions d'emploi : [.....]</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [.....] <i>Au cours du traitement :</i> [.....]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes visuels : La patiente doit être avertie du risque de survenue de symptômes visuels, du type vision trouble, persistance des images lumineuses, phosphènes, scotomes scintillants. Ces symptômes peuvent apparaître pendant ou après le traitement par CLOMID et sont habituellement réversibles. Cependant, des cas de troubles visuels prolongés, même après l'arrêt de CLOMID, ont été rapportés. Ces troubles visuels peuvent être irréversibles, notamment si la posologie et / ou la durée de traitement sont supérieures à celles recommandées. En cas d'apparition de troubles visuels, le traitement devra être arrêté définitivement et un examen ophtalmologique complet réalisé. Quelques rares cas de cataractes capsulaires postérieures ont été rapportés chez des patientes prenant CLOMID, sans qu'une relation de cause à effet puisse être écartée ou retenue. <p>Précautions d'emploi [.....]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des cas d'hypertriglycémie ont été rapportés (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Une hypertriglycémie familiale ou préexistante, et une utilisation à dose supérieure et/ou sur une durée de traitement plus longue que recommandées sont associés à un risque d'hypertriglycémie. Une surveillance périodique du taux des triglycérides plasmatiques peut être indiquée chez ces patients. • CLOMID peut interférer sur la synthèse du cholestérol lorsqu'il est administré pendant de longues périodes. Les patientes qui ont un traitement prolongé peuvent présenter des taux élevés de desmostérol.
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Les interactions médicamenteuses avec le clomifène n'ont pas été décrites.</p>
<p>4.6 Grossesse et allaitement Grossesse : [.....]</p>	<p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement [.....]</p>

4.8 Effets indésirables

Affections des organes de reproduction et du sein :

- [.....]

Affections du rein et des voies urinaires :

- pollakiurie,

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :

- risque modéré de grossesse multiple incluant des grossesses simultanément intra et extra-utérine : le risque d'une grossesse extra-utérine (~~tubaire ou ovarienne~~) est augmenté après une cure par Clomid.

Affections oculaires :

- [.....]

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- [.....]

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :

[.....]

Affections du système nerveux :

- Céphalées, vertiges, étourdissements et sensations ébrieuses.
- Des cas de convulsions ont été rapportés.

Affections psychiatriques :

- quelques cas d'aggravation d'une psychose préexistante ont été signalés,
- ont été signalés également : ~~troubles asthène-dépressifs~~, nervosité, insomnie.

Affections vasculaires :

- bouffées de chaleur,

Affections gastro-intestinales :

- nausées, vomissements.
- gêne abdominale (distension, ballonnement)

4.8. Effets indésirables

Affections des organes de reproduction et du sein :

- [.....]
- réduction de l'épaisseur de l'endomètre

Affections du rein et des voies urinaires :

- pollakiurie

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :

- risque modéré de grossesse multiple incluant des grossesses simultanément intra et extra-utérines : le risque d'une grossesse extra-utérine est augmenté après une cure de CLOMID.

Affections oculaires :

- [.....]

Troubles cardiaques :

- tachycardie, palpitations

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- [.....]

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :

[.....]

Affections du système nerveux :

- Céphalées, vertiges, étourdissements et sensations ébrieuses, ~~paresthésies transitoires~~.
- Des cas de convulsions ont été rapportés.

Affections psychiatriques :

- quelques cas d'aggravation d'une psychose préexistante ont été signalés,
- ont été signalés également : ~~anxiété, dépression, troubles de l'humeur (incluant modification de l'humeur, sautes d'humeur et irritabilité)~~, nervosité, insomnie.

Affections vasculaires :

- bouffées de chaleur.

Affections hépatobiliaires :

- augmentation des transaminases.

Affections gastro-intestinales :

- nausées, vomissements,
- gêne abdominale (distension, ballonnement),
- pancréatite.

Troubles métaboliques :

Une hypertriglycéridémie associée parfois à une pancréatite a été observée

<p>Déclarations des effets indésirables suspectés Signaler les effets indésirables permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament après sa mise sur le marché. En tant que professionnels de santé vous devez signaler tout effet indésirable suspecté à votre centre régional de pharmacovigilance à l'aide du formulaire (Cerfa N°10011*02) disponible sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) www.ansm.sante.fr Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0 800 394 000 (numéro vert Sanofi France).</p>	<p>chez des patients ayant une hypertriglycéridémie familiale ou préexistante, et/ ou lors d'une utilisation à dose et durée supérieures à celles recommandées. Une surveillance périodique du taux des triglycérides plasmatiques peut être indiquée chez ces patients. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>
<p>4.9 Surdosage [.....]</p>	<p>4.9. Surdosage [.....]</p>
<p>5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques INDUCTEURS DE L'OVULATION (G : système génito-urinaire et hormones sexuelles). [.....]</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : inducteurs de l'ovulation, code ATC : G. [.....]</p>
<p>5.3 Données de sécurité précliniques</p>	<p>5.3. Données de sécurité préclinique Toxicité de reproduction Un effet délétère (inhibition du développement foetal et possibles anomalies fœtales) chez les foetus de rat et de lapin a été mis en évidence lors de l'administration de fortes doses de clomiphène chez des animaux en gestation. Carcinogénicité – Mutagénicité Aucune étude de mutagénicité et de carcinogénicité à long terme n'a été conduite pour évaluer le potentiel carcinogène de CLOMID.</p>