

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 janvier 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 décembre 2016
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 11 janvier 2017.*

clomipramine**ANAFRANIL 10 mg, comprimé enrobé**

B/60 (CIP : 34009 303 701 5 5)

ANAFRANIL 25 mg, comprimé enrobé

B/50 (CIP : 34009 300 435 2 3)

ANAFRANIL 75 mg, comprimé pelliculé sécable

B/20 (CIP : 34009 324 484 3 2)

ANAFRANIL 25 mg/2 ml, solution injectable

B/5 (CIP : 34009 300 434 6 2)

Laboratoire SIGMA-TAU FRANCE

| | |
|------------------------|--|
| Code ATC | N06AA04 (Antidépresseurs tricycliques) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | <p><u>ANAFRANIL 10 mg, 25 mg et 75 mg, comprimé</u> <i>Indications communes aux trois dosages</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs. - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. - Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique. - Douleurs neuropathiques de l'adulte. » <p><i>Indication spécifique à ANAFRANIL 10 mg, comprimé</i> « Enurésie nocturne de l'enfant dans les cas où toute pathologie organique a été exclue. »</p> <p><u>ANAFRANIL 25 mg/2 ml, solution injectable</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs. - Douleurs neuropathiques de l'adulte ». |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|---|---|
| AMM | Dates initiales (procédure nationale) : ANAFRANIL 10 mg, comprimé enrobé : 25 mars 1991 ANAFRANIL 25 mg, comprimé enrobé : 25 mars 1991 ANAFRANIL 75 mg, comprimé pelliculé sécable : 6 avril 1981 ANAFRANIL 25 mg/2 ml, solution injectable : 1 ^{er} juillet 1991 |
| Conditions de prescription et de délivrance | Liste I |
| Classification ATC | 2016 N Système nerveux N06 Psychoanaleptiques N06A Antidépresseurs N06AA Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine N06AA04 clomipramine |

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 20 février 2013, la Commission a considéré que le service médical rendu d'ANAFRANIL restait important dans les indications de l'AMM, en précisant pour l'enurésie nocturne de l'enfant qu'il devait être exclusivement réservé aux enfants chez lesquels toutes les autres thérapeutiques se sont avérées inefficaces ou mal tolérées.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

ANAFRANIL 10 mg, 25 mg comprimé enrobé ANAFRANIL 75 mg, comprimé pelliculé sécable

Indications communes aux trois dosages :

- « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Troubles obsessionnels compulsifs.
- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.
- Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique.
- Douleurs neuropathiques de l'adulte. »

Indication spécifique à ANAFRANIL 10 mg :

« Enurésie nocturne de l'enfant dans les cas où toute pathologie organique a été exclue. »

ANAFRANIL 25 mg/2 ml, solution injectable

- « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Troubles obsessionnels compulsifs.
- Douleurs neuropathiques de l'adulte. »

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'efficacité¹. Une étude clinique randomisée en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer chez des patients présentant un épisode dépressif majeur si la spécification « avec caractéristiques atypiques » était prédictive de la réponse à un traitement par moclobémide ou clomipramine.

En raison du faible niveau de preuve (faible nombre de patients, ré-analyse de l'étude DUAG de 1993), cette étude n'a pas été prise en compte dans cet avis.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} novembre 2011 au 31 octobre 2014.). Deux nouveaux signaux ont été détectés et catégorisés comme risques identifiés : pharmacobézoar et absence d'éjaculation/éjaculation retardée.

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

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

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), ANAFRANIL a fait l'objet de 419 185 prescriptions (9 975 prescriptions de ANAFRANIL 25 mg/2 ml, solution injectable ; 53 073 prescriptions de ANAFRANIL 10 mg, comprimé enrobé ; 108 574 prescriptions de ANAFRANIL 25 mg, comprimé enrobé et 247 563 prescriptions de ANAFRANIL 75 mg, comprimé pelliculé sécable).

ANAFRANIL est majoritairement prescrit par les psychiatres (69% des prescriptions) et les médecins généralistes (30% des prescriptions) dans le traitement des épisodes dépressifs (41% des prescriptions).

¹ Bech P, Stage KB, Larsen JK et al. The predictive validity of atypical neurovegetative depressive symptoms identified by the first principal component in the DUAG trial of moclobemide versus clomipramine. Journal of Affective Disorders 140. 2012;253–259

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)^{2,3,4}

Selon les recommandations de l'ANSM de 2006⁵, en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire en raison de leur meilleure tolérance, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs ». La prescription d'un imipraminique (classe à laquelle appartient la clomipramine) se fera en deuxième ou troisième intention.

Le traitement antidépresseur ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge globale et doit être associé à une psychothérapie.

La clomipramine reste une option thérapeutique dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

4.4.2 Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie^{6,7}

La clomipramine reste une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse du trouble panique avec ou sans agoraphobie.

4.4.3 Troubles obsessionnels compulsifs^{6,7}

La clomipramine reste une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse des troubles obsessionnels compulsifs.

4.4.4 Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association à un traitement neuroleptique^{8,9}

Selon les recommandations WFSPB, chez les patients atteints de schizophrénie, quand les symptômes dépressifs remplissent les critères syndromiques du trouble dépressif majeur ou sont sévères et causent une détresse significative, l'ajout d'un antidépresseur au traitement antipsychotique est indiqué. Le traitement antidépresseur doit être sélectionné en fonction du profil des symptômes dépressifs (agitation associée à une insomnie versus ralentissement et perte d'énergie), de leurs interactions pharmacologiques et des effets secondaires. La clomipramine reste une option thérapeutique dans cette indication.

La Commission souligne la nécessité de surveiller l'électrocardiogramme lors d'une association avec un traitement neuroleptique en raison du risque d'un allongement de l'intervalle QT.

² National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The treatment and management of depression in adults (updated edition) – national clinical practice guideline 90. 2010.

³ HAS. Note de Cadrage. Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours. Recommandation de bonne pratique (Actualisation). Mai 2014.

⁴ Bauer M et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. The World Journal of Biological Psychiatry 2015; 16:76–95.

⁵ Afssaps. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. 2006.

⁶ Bandelow B, Sher L, Bunevicius R et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive – compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012; 16: 77–84

⁷ Katzman MA, et al. Association Canadienne des Troubles Anxieux (ACTA), Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry 2014;14 Suppl 1:S1.

⁸ World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long term treatment of schizophrenia The World Journal of Biological Psychiatry, 2006; 7(1): 5-40.

⁹ Barnes TRE and the Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2011; 25(5):567-620.

4.4.5 Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte^{10,11}

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou peu aux traitements antalgiques usuels (AINS, paracétamol, salicylés). Les traitements antalgiques médicamenteux des neuropathies reposent de manière consensuelle sur l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques parmi d'autres alternatives (antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques ou calciques, prégabaline et gabapentine). Du fait de l'efficacité souvent incomplète des traitements, des associations d'analgésiques de mécanismes d'action complémentaires peuvent être proposées.

4.4.6 Enurésie nocturne de l'enfant dans les cas où toute pathologie organique a été exclue

Compte-tenu de leur toxicité, les antidépresseurs tricycliques ne doivent pas être prescrits dans l'énurésie nocturne primaire isolée.

Selon les recommandations françaises de 2010¹², en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, les traitements de référence de l'énurésie paroxystique nocturne sont en première intention, la desmopressine et en seconde intention, l'oxybutynine, associés ou non à un système d'alarme.

Compte-tenu des alternatives disponibles, la Commission de la transparence considère que la clomipramine n'a plus de place dans la prise en charge de l'énurésie nocturne de l'enfant.

¹⁰ Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD). Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandation pour la pratique clinique de la SFETD. Douleurs Evaluation Diagnostic Traitement. 2010; 11:3-21.

¹¹ NICE. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. Clinical guidance 173-2013.

¹² Aubert D, Berard E, Blmanc JP et al. Énurésie nocturne primaire isolée : diagnostic et prise en charge. Recommandations par consensus formalisé d'experts. Progrès en urologie (2010) 20, 343-349.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)

- ▶ L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de deuxième ou troisième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ANAFRANIL reste important dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

5.1.2 Troubles obsessionnels compulsifs

- ▶ Le trouble obsessionnel compulsif est caractérisé par des obsessions ou des compulsions récurrentes qui sont suffisamment sévères pour entraîner un sentiment de souffrance ou de déficience. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel ou ses activités ou relations sociales habituelles.
- ▶ La clomipramine est un traitement à visée symptomatique du trouble obsessionnel compulsif.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de seconde intention.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de la clomipramine est important.
- ▶ Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le trouble obsessionnel compulsif.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ANAFRANIL reste important dans les troubles obsessionnels compulsifs.

5.1.3 Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie

- ▶ Le trouble panique se caractérise par la présence d'attaques de panique récurrentes et inattendues suivies de la crainte persistante pendant au moins un mois d'avoir une autre attaque de panique, de préoccupations quant aux implications possibles ou aux conséquences de ces attaques de panique, ou d'un changement significatif de comportement en relation avec les attaques. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel ou ses activités ou relations sociales habituelles.
- ▶ La clomipramine est un traitement à visée préventive des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de troisième intention.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de la clomipramine est important.
- ▶ Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans la prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ANAFRANIL, comprimé reste important dans la prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

5.1.4 Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association à un traitement neuroleptique

- ▶ Les symptômes dépressifs peuvent survenir dans toutes les phases de la schizophrénie, en particulier dans la dépression post-psychotique, et peuvent contribuer à la symptomatologie résiduelle de la schizophrénie.
- ▶ La clomipramine en association à un traitement neuroleptique est un traitement à visée symptomatique des états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de troisième intention.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ANAFRANIL, comprimé reste important dans certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association à un traitement neuroleptique.

5.1.5 Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte

- ▶ Les douleurs neuropathiques, qui sont caractérisées par leur évolution chronique et leur résistance au traitement médical, peuvent avoir un retentissement psychosocial important et entraîner une altération de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités à court terme est moyen et reste à évaluer à moyen et long terme (> 3 mois).
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ANAFRANIL reste important dans les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.

5.1.6 Enurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue (ANAFRANIL 10 mg, comprimé enrobé)

- ▶ L'énurésie nocturne est une incontinence intermittente pendant le sommeil chez un enfant âgé d'au moins cinq ans. L'énurésie nocturne primaire isolée ou monosymptomatique est la forme la plus fréquente. Elle peut avoir un impact psychologique, familial et social important.
- ▶ Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Compte-tenu de leur toxicité potentielle, le rapport efficacité/effets indésirables des antidépresseurs tricycliques dans l'énurésie nocturne est insuffisant.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses.
- ▶ La clomipramine n'a plus de place dans la prise en charge de l'énurésie nocturne de l'enfant.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ANAFRANIL 10 mg, comprimé enrobé est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'énurésie nocturne de l'enfant.

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 :

- « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Troubles obsessionnels compulsifs.
- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.
- Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique ».
- Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte. »

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication : « Enurésie nocturne de l'enfant dans les cas où toute pathologie organique a été exclue. »

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

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Portée de l'avis :**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
- aux génériques de ANAFRANIL 10 mg, comprimé enrobé.