



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 octobre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2006 (JO du 3 mars 2009)

TOFRANIL 10mg, comprimé enrobé
Boîte de 60, code CIP : 310 676-2

TOFRANIL 25mg, comprimé enrobé
Boîte de 100, code CIP : 310 677-9

CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Imipramine (chlorhydrate)

Code ATC : N06AA02 (inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine – antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques)

Liste I

Date des AMM (nationales) :
TOFRANIL 10 mg : 25/03/1991
TOFRANIL 25 mg : 27/07/1988

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

Indications Thérapeutiques :

- « - Episodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés),
- Douleurs neuropathiques de l'adulte,
- Enurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue (*TOFRANIL 10 mg seulement*)
- Algies rebelles (*TOFRANIL 25 mg seulement*)*».

La réévaluation du libellé des indications de TOFRANIL a été menée en 2001 ; au cours de cette procédure l'indication "douleurs neuropathiques" a remplacé l'indication "algies rebelles". Néanmoins, TOFRANIL 25 mg semble avoir conservé l'indication « algies rebelles » ; un rectificatif est en cours à l'Afssaps pour supprimer ce libellé.

Posologie : cf. R.C.P

Données de prescriptions :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mai 2011), TOFRANIL a fait l'objet de 15 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions, ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Analyse des nouvelles données disponibles

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques dans les indications :

- « syndromes dépressifs » (Arroll 2009¹ et Machado 2006²) ;
- « douleurs neuropathiques » (Chan 2009³)

Ces données confirment l'efficacité et la tolérance de l'imipramine dans ces deux indications. Le laboratoire a également déposé des données dans l'indication « énurésies nocturnes » (Neveus and Tullus 2008⁴, Chertin 2007⁵ et Esmaeili 2008⁶) qui confirment l'efficacité de l'imipramine dans la prise en charge de l'énurésie résistante et la nécessité de limiter son utilisation au regard de son profil de tolérance.

Selon les données des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} avril 2006 au 31 mars 2009, 549 cas de pharmacovigilance ont été notifiés dont 176 graves (96 non listés). Au cours de cette période, des modifications des paragraphes « mises en garde et précautions d'emploi » et « effets indésirables » du RCP ont été réalisées (rectificatifs du 11 mars et du 19 mai 2008):

- ajout des données relatives à l'augmentation du risque suicidaire (idées suicidaires et/ou comportement suicidaires) observé chez les patients de moins de 25 ans,
- ajout du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique associé à la prise concomitante d'imipramine et d'autres médicaments sérotoninergiques.

A noter que TOFRANIL continuera de faire l'objet d'une surveillance attentive concernant les cas de syndrome malin des neuroleptiques et de cardiomyopathies. Ces sujets seront à nouveau discutés à l'occasion du prochain PSUR.

Les données acquises de la science sur les épisodes dépressifs^{7,8,9}, les douleurs neuropathiques^{10,11,12,13,14,15} et l'énurésie nocturne¹⁶ et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Service Médical Rendu :

Episodes dépressifs majeurs

Les épisodes dépressifs majeurs sont des affections qui peuvent évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie. Les conséquences les plus graves sont la tentative de suicide et le suicide.

Ces spécialités sont des traitements symptomatiques.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

¹ Arroll et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. The Cochrane Collaboration 2009.

² Machado et al. Remission, dropouts, and adverse reaction rates in major depressive disorder : a meta analysis of head to head trials. Current medical research and opinion 2006:1825-37.

³ Chan et al. Use of Antidepressants in the Treatment of Chronic Pain. Ann Acad Med Singapore 2009;38:974-9

⁴ Neveus and Tullus et al. Tolterodine and imipramine in refractory enuresis : a placebo controlled cross over study. Pediatr Nephrol 2008:263-7.

⁵ Chertin et al. Treatment of Nocturnal Enuresis in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. THE JOURNAL OF UROLOGY. Vol. 178, 1744-1747, October 2007.

⁶ Esmaeili et al. Combined Treatment with Oxybutynin and Imipramine in Enuresis. Iran J Med Sci March 2008.

⁷ Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire - Recommandations ANAES, Mai 2002.

⁸ Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

⁹ Prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte. Recommandations professionnelles. HAS, avril 2007.

¹⁰ Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4.

¹¹ Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4.

¹² Wiffen PJ, McQuay HJ, Rees J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1.

¹³ Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4.

¹⁴ Attal N et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain :2010 revision. European Journal of Neurology 2010;17:1113-23.

¹⁵ Toni Tan, Peter Barry, Stefanie Reken, Mark Baker, on behalf of the Guideline Development Group. Guidelines : Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings : summary of NICE guidance BMJ 2010 ;340:707-709.

¹⁶ « Énurésie nocturne primaire isolée : diagnostic et prise en charge. Recommandations par consensus formalisé d'experts » Recommandation AFU, Prog Urol, 2010, 20, 5, 343-349

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses à ces spécialités.
Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans l'indication « épisodes dépressifs majeurs ».

Douleurs neuropathiques 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.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans l'indication « douleurs neuropathiques de l'adulte ».

Enurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue (TOFRANIL 10 mg seulement)

L'énurésie nocturne, perte involontaire d'urines à un âge où un enfant est habituellement «sec», peut avoir un impact psychologique, familial et social important.
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses.

Compte-tenu de leur toxicité potentielle¹⁶, le rapport efficacité/effets indésirables des antidépresseurs tricycliques dans l'énurésie nocturne de l'enfant est faible ; aussi, ils doivent être exclusivement réservés aux enfants chez lesquels toutes les autres thérapeutiques, médicamenteuses ou non, se sont avérées inefficaces ou mal tolérées.
Dans ces seuls cas exceptionnels, le service médical rendu par TOFRANIL 10 mg **est important**.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%