

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis****7 novembre 2012****NEULEPTIL 10 mg, gélule**

B/50 (CIP : 34009 354 271-8 2)

**NEULEPTIL 25 mg, comprimé pelliculé sécable**

B/50 (CIP : 34009 318 696-2 7)

**NEULEPTIL 1 POUR CENT, solution buvable**

1 flacon de 30 ml (CIP : 34009 307 169-6 0)

**NEULEPTIL 4 POUR CENT, solution buvable**

1 flacon de 30 ml (CIP : 34009 327 258-4 7)

Laboratoires SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Propériciazine
Code ATC (2012)	N05AC01 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><b><u>NEULEPTIL 10 mg gélule</u></b>  <u>chez l'adulte</u> : états psychotiques aigus et chroniques</p> <p><b><u>NEULEPTIL 25 mg comprimé</u></b>  <u>chez l'adulte</u> : états psychotiques aigus et chroniques</p> <p><b><u>NEULEPTIL 1 % et 4 % solution buvable</u></b>  <u>chez l'adulte</u> : états psychotiques aigus et chroniques</p> <p><u>chez l'enfant de plus de 3 ans</u> : troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédures nationales)	NEULEPTIL 10 mg, gélule : 15/10/1963 NEULEPTIL 25 mg, comprimé : 22/11/1972 NEULEPTIL 1 POUR CENT, solution buvable : 27/07/1965 NEULEPTIL 4 POUR CENT, solution buvable : 09/05/1963
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 N : Système nerveux N05 : Psycholeptiques N05A : Antipsychotiques N05AC : Phénothiazines avec structure pipéridinique N05AC01 : Propériciazine
----------------	--

## 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 décembre 2006 (JO du 3 octobre 2008).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

### NEULEPTIL 10 mg gélule et 25 mg comprimé

« chez l'adulte

- états psychotiques aigus ;
- états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) »

### NEULEPTIL 1 % et 4 % solution buvable

« chez l'adulte

- états psychotiques aigus ;
- états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) »

chez l'enfant de plus de 3 ans

- troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité. »

## 04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

---

Les conclusions du précédent avis de réinscription de la gamme NEULEPTIL du 17 janvier 2007 étaient les suivantes :

« En l'état actuel des connaissances, le service médical rendu par Neuleptil 10 mg, Neuleptil 25 mg, Neuleptil 1%, Neuleptil 4%, reste important chez l'adulte, dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Le service médical rendu par Neuleptil 1% et Neuleptil 4% est modéré dans le traitement des troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

La commission de la transparence a tenu compte du caractère très limité des données cliniques disponibles relatives à la propériciazine dans cette indication et d'une place mal définie des neuroleptiques dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant (avis d'experts).

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. »

## 05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 05.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de donnée clinique concernant la propériciazine.

### 05.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 17 janvier 2007, des risques associés à la classe des antipsychotiques ont été ajoutés à la rubrique « effets indésirables » des RCP de la gamme NEULEPTIL :

- la survenue de cas isolés de morts subites d'origine cardiaque ou inexplicée rapportés chez les patients traités avec les antipsychotiques à structure phénothiazinique, butyrophénone ou benzamide,
- la survenue de cas de thromboembolies veineuses,
- le diabète.

Les mentions suivantes ont été ajoutées à la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- la nécessité d'une utilisation avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral,
- le risque de mortalité augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques,
- le risque thromboembolique veineux avec les antipsychotiques,
- le risque d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète rapportés chez des patients traités par des phénothiazines. Les patients traités par antipsychotiques, incluant NEULEPTIL, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.
- la forme solution buvable est déconseillée chez les femmes enceintes à cause la présence d'alcool dans la solution.

Dans la rubrique grossesse et allaitement, les mises à jour ont été les suivantes :

- « l'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de la propériciazine. Chez le nouveau-né, les phénothiazines peuvent parfois être responsables si elles sont poursuivies en fin de grossesse, en particulier à fortes doses : de signes liés à ses propriétés atropiniques, qui sont majorés en cas d'association aux correcteurs antiparkinsoniens: tachycardie, hyperexcitabilité, distension abdominale, retard à l'émission du méconium, de signes extrapyramidaux: hypertonie, trémulations, de sédation. En conséquence, l'utilisation de la propériciazine est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets mentionnés ci-dessus. »
- « les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont NEULEPTIL) pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et du durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation. »
- la forme solution buvable contenant de l'alcool est déconseillée chez les femmes enceintes.

### 05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2012), il a été observé 16 618 prescriptions de NEULEPTIL comprimé et gélule et 30 542 prescriptions de NEULEPTIL solutions buvables.

### 05.4 Stratégie thérapeutique

#### 5.4.1 Traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte (NEULEPTIL gélule, comprimé et solution buvable)

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence des états psychotiques aigus et chroniques, notamment de la schizophrénie<sup>1,2,3,4</sup>. La propériciazine sous forme orale reste une option thérapeutique dans la prise en charge de ces pathologies.

#### 5.4.2 Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité chez l'enfant de plus de 3 ans (NEULEPTIL solution buvable)

Divers troubles peuvent se manifester par des comportements agressifs et violents (le trouble des conduites, le trouble oppositionnel avec provocation, les troubles explosifs intermittents, le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité, les troubles envahissants du développement, les troubles de l'humeur). Mais certains contextes environnementaux peuvent également générer de tels comportements sans lien avec un syndrome psychiatrique<sup>5</sup>.

La prise en charge associe le plus souvent en première intention des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Un traitement pharmacologique intervient généralement en seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses ou dans les situations d'urgence en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage. Une évaluation clinique approfondie par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant est indispensable avant l'instauration d'un traitement médicamenteux. Le traitement pharmacologique dépend du syndrome sous-jacent et peut faire appel aux antipsychotiques, aux psychostimulants ou aux thymorégulateurs<sup>6</sup>. A ce

<sup>1</sup> Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.

<sup>2</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: NICE; 2009

<sup>3</sup> Falkai P et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006;7(1):5-40.

<sup>4</sup> Barnes TR et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology *Journal of Psychopharmacology* 25(5) 567-620

<sup>5</sup> Bailly D. et Mouren MC. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. *Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française*. 2007.

<sup>6</sup> D'Ambrogio T. et Speranza M. Approche psychopharmacologique des troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*. 60 (2012) 52-61

jour, des études complémentaires sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques dans cette indication restent nécessaires.

## 06 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 17 janvier 2007 n'ont pas à être modifiées.**

### 06.1 Service Médical Rendu

#### 1) Traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte

Les psychoses sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.

La propériciazine entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

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

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par NEULEPTIL gélule, comprimé et solution buvable reste important dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.**

#### 2) Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité chez l'enfant de plus de 3 ans

Les troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité peuvent être associés à des troubles divers (déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, troubles des conduites et du trouble oppositionnel, troubles de l'humeur). Ils retentissent sur le fonctionnement global de l'enfant et ont des répercussions sociales et familiales importantes.

La propériciazine entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

La prise en charge des troubles du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité est globale. Elle repose en première intention sur des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Les antipsychotiques sont un traitement de seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses et en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par NEULEPTIL solution buvable reste modéré dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.**

**La Commission de la transparence a tenu compte du caractère très limité des données cliniques disponibles dans cette indication et d'une place mal définie des antipsychotiques dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.**

### 06.2 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 %**

► **Conditionnements**

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