

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 novembre 2012

LARGACTIL 25 mg, comprimé pelliculé sécable

B/50 (CIP : 34009 305 711-8 7)

LARGACTIL 100 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 34009 305 712-4 8)

LARGACTIL 4 POUR CENT, solution buvable en goutte

FI/30 ml (CIP : 34009 305 714-7 7)

LARGACTIL 25 mg/5 ml, solution injectable en ampoule

B/5 (CIP : 34009 327 224-2 6)

Laboratoires SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Chlorpromazine
Code ATC (2012)	N05AA01 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>LARGACTIL 25 mg et 100 mg, comprimé pelliculé sécable</u> chez l'adulte : états psychotiques aigus et chroniques</p> <p><u>chez l'enfant de plus de 6 ans</u> : troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité</p> <p><u>LARGACTIL 4 % solution buvable</u> chez l'adulte : 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> <p><u>LARGACTIL 25 mg/5 ml, solution injectable IM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques - préparation à l'anesthésie, anesthésie potentialisée

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	02/07/1973
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 N : Système nerveux N05 : Psycholeptiques N05A : Antipsychotiques N05AA : Phénothiazines avec chaîne latérale aliphatique N05AA01 : Chlorpromazine
----------------	--

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 31 janvier 2008).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

LARGACTIL 25 mg, 100 mg comprimé

« 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 6 ans :

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

LARGACTIL 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. »

LARGACTIL 25 mg/5 ml, solution injectable

- « traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) ;
- préparation à l'anesthésie, anesthésie potentialisée. »

04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

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

« Réévaluation du service médical rendu :

- En l'état actuel des connaissances, le service médical rendu par Largactil 25 mg, comprimé, Largactil 100 mg comprimé et Largactil 4 %, solution buvable en gouttes :
 - o reste important chez l'adulte dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques),
 - o 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 limitée des données cliniques disponibles relatives à la chlorpromazine 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).

- Le service médical rendu par Largactil 25 mg/5 ml, solution injectable :
 - o reste important dans le « traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) »
 - o est insuffisant dans la « Préparation à l'anesthésie, anesthésie potentialisée ». La spécialité Largactil n'a plus de place dans l'arsenal thérapeutique des anesthésistes réanimateurs (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 à l'exception de l'indication 'Préparation à l'anesthésie, anesthésie potentialisée'. »

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Trois méta-analyses de la Cochrane évaluant la chlorpromazine dans le traitement de la schizophrénie ont été publiées depuis 2007 :

- une méta-analyse comparant l'efficacité de la chlorpromazine au placebo (Adams et al., 2009)¹,
- une méta-analyse évaluant l'impact de l'arrêt du traitement par chlorpromazine chez des patients stables sous ce traitement (Almerie et al., 2009)²,
- une méta-analyse comparant l'efficacité et la tolérance de la chlorpromazine et de l'halopéridol dans cette indication (Leucht et al., 2009)³.

Ces données ne remettent pas en cause la place de la chlorpromazine qui reste un traitement de référence de la schizophrénie.

Le laboratoire n'a pas fourni de donnée clinique concernant la chlorpromazine dans les autres indications.

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 » :

- 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,
- de très rares cas de lupus érythémateux systémique.

La rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » mentionne désormais :

- 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 LARGACTIL, 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 rubrique grossesse a été actualisée et libellée de la façon suivante : « l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de la chlorpromazine. Les neuroleptiques injectables utilisés dans des situations d'urgence peuvent provoquer une hypotension maternelle. Chez le nouveau-né, la chlorpromazine peut parfois être responsable si elle est poursuivie 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 chlorpromazine est possible quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets précédemment décrits. »

¹ Adams C et al. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2)

² Almerie MQ et al. Cessation of medication for people with schizophrenia already stable on chlorpromazine. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1)

³ Leucht C et al. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1)

05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2012), il a été observé 36 150 prescriptions de LARGACTIL comprimé, 7 249 prescriptions de LARGACTIL solution buvable et 899 prescriptions de LARGACTIL solution injectable.

05.4 Stratégie thérapeutique

5.4.1 Traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte (LARGACTIL comprimé et solution buvable)

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence des états psychotiques aigus et chroniques, notamment de la schizophrénie^{4,5,6,7}. La chlorpromazine 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 6 ans (LARGACTIL comprimé) et l'enfant de plus de 3 ans (LARGACTIL 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 de 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 psychiatrique⁸.

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 thymorégulateurs⁹. A ce jour, des études complémentaires sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques dans cette indication restent nécessaires.

5.4.3 Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (LARGACTIL solution injectable IM)

La prise en charge médicamenteuse des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques repose sur les antipsychotiques par voie orale ou intramusculaire, seuls ou en association à une benzodiazépine d'action rapide⁴.

La chlorpromazine par voie intramusculaire reste une option thérapeutique dans cette indication.

⁴ Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.

⁵ 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

⁶ 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.

⁷ 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

⁸ 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.

⁹ 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

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 chlorpromazine 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 LARGACTIL 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

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 chlorpromazine 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 sont 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 LARGACTIL solution buvable chez l'enfant de plus de 3 ans et LARGACTIL comprimé chez l'enfant de plus de 6 ans 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.

3) Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques

Les états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques représentent un danger pour le patient lui-même et son environnement.

La chlorpromazine 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 de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par LARGACTIL solution injectable IM reste important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

4) Préparation à l'anesthésie, anesthésie potentialisée

Le service médical rendu par LARGACTIL solution injectable IM reste insuffisant dans la préparation à l'anesthésie, anesthésie potentialisée. LARGACTIL n'a plus de place dans l'arsenal thérapeutique des anesthésistes-réanimateurs.

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 à l'exception de l'indication « préparation à l'anesthésie, anesthésie potentialisée » de LARGACTIL solution injectable IM.

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

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