

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

7 novembre 2012

**ORAP 1 mg, comprimé**

B/30 (CIP : 34009 313 071-4 3)

**ORAP 4 mg, comprimé**

B/30 (CIP : 34009 313 072-0 4)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

DCI	Pimozide
Code ATC (2012)	N05AG02 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>Chez l'adulte</u> Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)</p> <p><u>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans</u> Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette</p> <p><u>Chez l'enfant de plus de 6 ans</u> Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure nationale)	ORAP 1 mg, comprimé : 1971, validée le 28/09/1989 ORAP 4 mg, comprimé : 1971, validée le 19/09/1989
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 N                    Système nerveux N05                Psycholeptiques N05A              Antipsychotiques N05AG            Dérivés de la diphénylbutylpipéridine N05AG02        Pimozide
----------------	---

## 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

---

« Chez l'adulte

Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans  
Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette.

Chez l'enfant de plus de 6 ans  
Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques. »

## 04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

---

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

« Les données fournies par le laboratoire et les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

En l'état actuel des connaissances, le service médical rendu par ces spécialités :

- reste important dans le traitement des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) de l'adulte

- est important dans le traitement des chorées, maladies des tics de Gilles de la Tourette

- est modéré dans le traitement des troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques.

La commission de la transparence a tenu compte du caractère très limitée des données cliniques disponibles relatives au pimozide dans cette indication et d'une place mal définie des neuroleptiques dans la prise en charge des troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) de l'enfant, notamment dans le cadre des syndromes autistiques (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'A.M.M. »

## **05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES**

---

### **05.1 Efficacité**

#### **5.1.1 Traitement des états psychotiques chroniques chez l'adulte**

Une méta-analyse a été réalisée par la Cochrane Collaboration dans l'objectif d'évaluer l'efficacité du pimozide dans la prise en charge de la schizophrénie en comparaison au placebo et aux autres antipsychotiques<sup>1</sup>. Au total, 35 études ont été incluses (1 348 patients).

Les principaux résultats ont été les suivants :

- les données versus placebo étaient en faveur de pimozide sur le pourcentage de rechute à trois mois (2 études ; n = 66 ; RR =0,45 IC 95 % 0,2 à 0,9) mais limitées ;
- il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre pimozide et les autres antipsychotiques de première génération (APG) sur le fonctionnement global, les symptômes de schizophrénie, les rechutes et les départs prématurés d'étude. Les tremblements étaient plus fréquents avec pimozide (6 études ; n = 192 ; RR =1,6 IC 95 % 1,1 à 2,3).

#### **5.1.2 Chorées, syndrome Gilles de la Tourette chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans**

Une méta-analyse a été réalisée par la Cochrane Collaboration dans l'objectif d'évaluer l'efficacité du pimozide dans la prise en charge du syndrome Gilles de la Tourette (associant tics moteurs et vocaux et une comorbidité psychiatrique variable) en comparaison au placebo et à deux autres antipsychotiques (halopéridol et rispéridone)<sup>2</sup>. Au total, 6 études ont été incluses dans la revue, correspondant à 162 patients, âgés de 7 à 53 ans.

Le pimozide a présenté une efficacité comparable à celle de l'halopéridol et de rispéridone dans le syndrome de Gilles de la Tourette.

#### **5.1.3 Troubles graves du comportement notamment dans le cadre des syndromes autistiques chez l'enfant**

Le laboratoire n'a pas fourni de données cliniques dans cette indication.

---

<sup>1</sup> Rathbone J, McMonagle T. Pimozide for schizophrenia or related psychoses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3.

<sup>2</sup> Pringsheim T, Marras C. Pimozide for tics in Tourette's syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2.

## 05.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 17 janvier 2007, des risques associés aux antipsychotiques ont été précisés dans la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » des spécialités ORAP :

- 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 antipsychotiques. Les patients traités par ORAP, 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.

## 05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2012), il a été observé 47 880 prescriptions de ORAP.

## 05.4 Stratégie thérapeutique

### 5.4.1 Traitement des états psychotiques chroniques chez l'adulte

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence des états psychotiques, notamment de la schizophrénie<sup>3,4,5,6</sup>. Pimozide reste une option thérapeutique dans la prise en charge de ces pathologies.

### 5.4.2 Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans

Le pimozide reste une option thérapeutique dans la prise en charge symptomatique des chorées et de la maladie de Gilles de la Tourette<sup>7,8</sup>.

### 5.4.3 Troubles graves du comportement notamment dans le cadre des syndromes autistiques chez l'enfant

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

<sup>3</sup> Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.

<sup>4</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>5</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>6</sup> Barnes TRF 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>7</sup> Roessner V et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2011) 20:173-196.

<sup>8</sup> Burgunder J-M et al. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's Disease. *PLoS Curr*. 2011 September 2.

de l'humeur). Mais certains contextes environnementaux peuvent également générer de tels comportements sans lien avec un syndrome psychiatrique<sup>9</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>10</sup>. A ce 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 chroniques chez l'adulte

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

Le pimozide 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 ORAP reste important dans le traitement des états psychotiques chroniques.**

#### 2) Chorées, syndrome de Gilles de la Tourette chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans

Les chorées et le syndrome de Gilles de la Tourette sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.

Le pimozide entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués les chorées et le syndrome de Gilles de la Tourette.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par ORAP reste important dans le traitement des chorées (mouvements anormaux), maladie des tics de Gilles de la Tourette chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.**

---

<sup>9</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>10</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

### 3) Troubles graves du comportement notamment dans le cadre des syndromes autistiques 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.

Le pimozide 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 ORAP 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.