

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2013

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

| | |
|------------------------|--|
| DCI | clomipramine |
| Code ATC (2011) | NO6AA04 (antidépresseurs) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | <p>ANAFRANIL 10 mg, 25 mg, 75 mg comprimé Indications communes aux trois dosages</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>Indication spécifique à ANAFRANIL 10 mg comprimé</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enurésie nocturne de l'enfant dans les cas où toute pathologie organique a été exclue. <p>ANAFRANIL 25 mg/2 ml solution injectable</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 (procédure nationale) | Dates des AMM initiales : ANAFRANIL 10 mg, comprimé enrobé : 25/03/1991 ANAFRANIL 25 mg, comprimé enrobé : 25/03/1991 ANAFRANIL 25 mg/2 ml, solution injectable : 01/07/1991 ANAFRANIL 75 mg, comprimé pelliculé sécable : 06/04/1981 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |

| | |
|----------------|--|
| Classement ATC | 2012 N système nerveux N06 psychoanaleptiques N06A antidépresseurs N06AA inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la mono-amine (antidépresseurs imipraminiques) N06AA04 clomipramine |
|----------------|--|

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2006 (JO du 13/03/2009).

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.

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Un rectificatif d'AMM du 18 novembre 2008 a mis au format en vigueur la liste des effets indésirables de la clomipramine.

Un rectificatif d'AMM du 12 janvier 2012 a introduit dans le paragraphe « autres » l'effet indésirable suivant :

« Effet de classe : Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu. ».

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données EPPM d'IMS (cumul mobile annuel automne 2012), il a été observé 469 958 prescriptions d'ANAFRANIL.

04.4 Stratégie thérapeutique

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

Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006¹, 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) ou d'un IMAO 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 place de la clomipramine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs n'est pas remise en cause.

4.4.2 Troubles obsessionnels compulsifs

La clomipramine reste une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse des troubles obsessionnels compulsifs².

4.4.3 Prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie

La clomipramine reste une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse du trouble panique avec ou sans agoraphobie².

¹ Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

² World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders □ First Revision. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248-312.

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

Selon les recommandations WFSPB³, 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.

4.4.5 Douleur neuropathique de l'adulte

Les antidépresseurs tricycliques restent un traitement médical de première intention des douleurs neuropathiques de l'adulte^{4,5}.

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

Selon les recommandations françaises de 2010⁶, compte-tenu de leur toxicité potentielle les antidépresseurs tricycliques ne doivent pas être prescrits dans l'énurésie nocturne primaire isolée, hormis des cas exceptionnels. Ils peuvent être envisagés dans de rares cas d'énurésie réfractaire chez l'adolescent, après évaluation des risques et information du patient et des parents (recommandation de grade C).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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.

La clomipramine est un traitement à visée symptomatique de l'épisode dépressif majeur. Il s'agit d'un traitement de seconde ou troisième intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la clomipramine est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ANAFRANIL 10 mg, 25 mg, 75 mg comprimé et ANAFRANIL 25 mg/2 ml solution injectable reste important dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

³ 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.

⁴ SINDOU M et al. Aspects cliniques et thérapeutiques des névralgies essentielles du trijumeau et du glossopharyngien, EMC (Elsevier Masson), Neurologie, 17-023-A-80, 2007.

⁵ Neuropathic pain: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision: N. Attal et al.; EJoN, Volume 17, 2010

⁶ Aubert D. et al. Énurésie nocturne primaire isolée : diagnostic et prise en charge. Recommandations par consensus formalisé d'experts. Progrès en urologie (2010) 20, 343-349.

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 10 mg, 25 mg, 75 mg comprimé et ANAFRANIL 25 mg/2 ml solution injectable reste important dans troubles obsessionnels compulsifs.

5.1.3 Prévention des attaques de paniques 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 seconde 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 ANAFRANIL 10 mg, 25 mg, 75 mg comprimé et ANAFRANIL 25 mg/2 ml solution injectable 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 seconde 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 ANAFRANIL 10 mg, 25 mg, 75 mg comprimé et ANAFRANIL 25 mg/2 ml solution injectable reste important dans certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association à un traitement neuroleptique.

5.1.5 Douleur neuropathique de l'adulte

Les douleurs neuropathiques sont des douleurs chroniques. Elles peuvent survenir dans de multiples situations cliniques : neuropathie diabétique, suites d'un zona, herpès, VIH, accident vasculaire cérébral, suites d'amputation (douleurs du membre fantôme), suite d'intervention chirurgicale ou de traumatisme par exemple. Les douleurs neuropathiques peuvent être spontanées et associer la survenue d'accès paroxystiques (à type de décharge électriques) à un fond douloureux permanent (à type de sensations de brûlures). Elles peuvent aussi être provoquées. Des troubles sensitifs peuvent leur être associés. Ces douleurs ont un retentissement important (fatigue, anxiété, dépression) à l'origine d'une altération de la qualité de vie.

La clomipramine est un traitement à visée symptomatique. Il s'agit d'un médicament de première intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ANAFRANIL 10 mg, 25 mg, 75 mg comprimé et ANAFRANIL 25 mg/2 ml solution injectable reste important dans les douleurs neuropathiques de l'adulte.

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

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.

La clomipramine est un traitement à visée symptomatique. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses.

Compte-tenu de leur toxicité potentielle⁶, le rapport efficacité/effets indésirables des antidépresseurs tricycliques dans l'énurésie nocturne est faible ; ils doivent être exclusivement réservés aux patients chez lesquels toutes les autres thérapeutiques, médicamenteuses ou non, se sont avérées inefficaces ou mal tolérées.

Dans l'attente de la réévaluation de la place des antidépresseurs tricycliques dans la prise en charge de l'énurésie nocturne primaire, la Commission considère que le service médical rendu par ANAFRANIL 10 mg comprimé reste provisoirement important dans l'énurésie nocturne dans les seuls cas exceptionnels où toutes les autres thérapeutiques, médicamenteuses ou non, se sont avérées inefficaces ou mal tolérées.

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 de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.