



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 janvier 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 5 avril 2000 (JO du 14 avril 2000)

**CLOMIPRAMINE (CHLORHYDRATE) MERCK 10 mg, comprimé pelliculé
B/60 (CIP: 342 072-5)**

Laboratoire MERCK GENERIQUES

clomipramine (chlorhydrate de)

Liste I

Date de l'AMM : 14 novembre 1996

Date des rectificatifs d' AMM : 5 août 2003

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

clomipramine (chlorhydrate de)

1.2. Indications

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

1.3. Posologie

DEPRESSION :

La posologie usuelle pour le traitement de la dépression varie de 75 à 150 mg par jour. La posologie initiale est le plus souvent de 75 mg mais elle peut être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces.

Mode d'administration

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament autorisent une seule prise journalière, pendant les repas ou à distance de ceux-ci.

Durée de traitement :

Le traitement par antidépresseur est symptomatique.

Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS :

La posologie usuelle est comprise entre 75 et 150 mg. Le traitement débute le plus souvent à dose faible (25 mg/j), en augmentant par paliers en fonction de la tolérance, jusqu'à 75 à 150 mg/j. Cette dose pourra être éventuellement augmentée par paliers au-delà d'un délai suffisamment long pour juger de l'inefficacité des posologies antérieures (plusieurs semaines ou mois).

La dose maximale est de 250 mg par jour.

PREVENTION DES ATTAQUES DE PANIQUE :

La clomipramine ne traite pas la crise d'angoisse (indication des médicaments anxiolytiques) mais prévient ses récives et ses complications (agoraphobie) dans le cadre du "Trouble panique" (DSM III R).

Le traitement sera d'installation progressive, les posologies utiles variant de 20 à 150 mg selon les cas.

Une recrudescence passagère des troubles peut s'observer en début de traitement. Celui-ci sera prolongé plusieurs semaines après la disparition des troubles et diminué progressivement.

ENURESIE (à partir de 6 ans) :

L'augmentation des doses, si nécessaire, se fera de façon progressive.

La posologie varie de 10 à 30 mg par jour (0,5 à 1 mg/kg/jour).

Les posologies préconisées sont faibles par rapport à celles utilisées dans la dépression. La sédation éventuelle est mise à profit en administrant le médicament le soir au coucher, et l'effet anticholinergique périphérique constitue un avantage dans cette indication.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 19 février 1997

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à ANAFRANIL 10 mg, comprimés enrobés.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et aux posologies de l'AMM.

Avis de la Commission du 19 novembre 1999 - réévaluation

Niveau de service médical rendu : important (dans les épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés)

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2005

N	Système nerveux
N06	Psychoanaleptiques
N06A	Antidépresseurs
N06AA	Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine
N06AA04	clomipramine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les antidépresseurs imipraminiques :

Dans l'ensembles des indications :

- ANAFRANIL 10 mg, (clomipramine), comprimé et ses génériques

dans l'indication épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

- ANAFRANIL 25 mg, 75 mg (clomipramine), comprimé et ses génériques
- DEFANYL 50 mg, 100 mg (amoxapine) comprimé
- ELAVIL 10 mg, 25 mg (amitriptyline), comprimé pelliculé
- LAROXYL ROCHE 25 mg, 50 mg (amitriptyline), comprimé enrobé
- LAROXYL ROCHE 40 mg/ml (amitriptyline), solution buvable en gouttes
- LUDIOMIL 25 mg, 75 mg (maprotiline), comprimé pelliculé sécable
- PROTHIADEN 25 mg, gélule et 75 mg, comprimé enrobé (dosulépine)
- QUITAXON 10 mg, 50 mg (doxépine), comprimé pelliculé sécable
- SURMONTIL 25 mg, 100 mg (trimipramine), comprimé
- TOFRANIL 10 mg, 25 mg (imipramine), comprimé

Dans l'indication énurésie nocturne de l'enfant dans les cas où toute pathologie organique a été exclue.

- ELAVIL 10 mg, 25 mg (amitriptyline), comprimé pelliculé
- LAROXYL ROCHE 25 mg (amitriptyline), comprimé enrobé
- LAROXYL ROCHE 40 mg/ml (amitriptyline), solution buvable en gouttes
- TOFRANIL 10 mg (imipramine), comprimé

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres antidépresseurs ayant les mêmes indications.

Pour l'énurésie, les spécialités à base d'oxybutynine et de desmopressine (MINIRIN).

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2005), CLOMIPRAMINE MERCK a fait l'objet de 2 000 prescriptions dans les indications de l'AMM et à la posologie moyenne d'1 comprimé par jour pour une durée de traitement de 90 jours.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

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 même en cas de sévérité légère, il existe une souffrance et/ou une altération du fonctionnement social ou professionnel. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide ou le suicide.

Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important.

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, ou ses relations avec les autres.

Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important.

Prévention des attaques de panique 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. L'évolution du trouble est habituellement chronique (manifestations épisodiques entrecoupées de rémission ou symptomatologie continue). Les craintes portant sur une nouvelle attaque ou ses implications sont souvent associées au développement d'un comportement d'évitement qui peut avoir les critères d'une agoraphobie.

Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important.

Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique.

La schizophrénie est une pathologie complexe qui, en plus des symptômes psychotiques, est caractérisée par la présence d'autres troubles psychiatriques (anxiété, insomnie, dépression, troubles de l'humeur...).

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est utilisée en association aux neuroleptiques.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important.

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

L'énurésie nocturne est la perte involontaire d'urines, à un âge où un enfant est habituellement « sec ». L'énurésie nocturne primaire monosymptomatique est la forme la plus fréquente. Elle ne relève pas d'une pathologie organique et sa fréquence est de 9,2% chez des enfants âgés de 5 à 10 ans. Elle peut avoir un impact psychologique, familial et social important.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses.

Le service médical rendu est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)¹.

- En cas d'épisode dépressif léger, une psychothérapie est proposée en première intention, en fonction de l'accessibilité de ce type de traitement et des préférences du patient; sinon les antidépresseurs peuvent être proposés.

- En cas d'épisode dépressif modéré, les antidépresseurs sont proposés en première intention; l'association antidépresseurs-psychothérapie peut être proposée en cas de difficultés psychosociales ayant un retentissement marqué sur la vie du patient.

- En cas d'épisode dépressif sévère, les antidépresseurs sont indispensables (*grade A*).

Le choix de la spécialité doit être limité aux médicaments dont le RCP mentionne l'existence d'études concluantes chez les patients présentant une dépression sévère.

¹ Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire – recommandations ANAES Mai 2002

Il est recommandé de réévaluer la réponse au traitement après 4 à 8 semaines de traitement afin d'évaluer l'efficacité du traitement.

L'arrêt du traitement médicamenteux d'un épisode dépressif isolé peut être discuté 6 mois après obtention de la rémission clinique.

La réduction de posologie doit se faire très progressivement sur plusieurs semaines.

Troubles obsessionnels compulsifs.

Deux types de traitements sont habituellement proposés dans le trouble obsessionnel compulsif : les thérapies cognitives et comportementales et les antidépresseurs.

Les thérapies cognitives et comportementales occupent une place majeure dans l'approche de ces troubles.

Chez l'adulte, le traitement médicamenteux repose sur la clomipramine ou un inhibiteur sélectif de la sérotonine. Une approche psychothérapeutique peut être envisagée.

Chez l'enfant et l'adolescent, seules la sertraline et la fluvoxamine ont une autorisation de mise sur le marché en France dans cette indication. La prescription d'un antidépresseur seule ou associée à une thérapie cognitivo-comportementale dans des formes modérées à sévères est rarement inférieure à 12 mois. La stabilité de la réponse permet de relayer le traitement médicamenteux par des approches psychothérapeutiques seules.

La réponse au traitement médicamenteux est souvent partielle dans cette pathologie chronique dont la durée optimale du traitement n'est pas connue.

Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.

Le traitement est le plus souvent ambulatoire, l'hospitalisation est réservée aux formes sévères associées à un risque suicidaire, à une co-morbidité dépressive ou à un alcoolisme ou une toxicomanie.

Les approches thérapeutiques du trouble panique incluent la thérapie cognitive et comportementale et les traitements médicamenteux. Les deux types de traitements peuvent être associés.

Quatre classes de médicaments ont montré leur efficacité : les ISRS, les tricycliques, les benzodiazépines et les IMAO.

En cas d'attaque de panique sévère, ou d'un niveau élevé d'anxiété anticipatoire, l'association d'une benzodiazépine peut être utile en début de traitement.

La réponse au traitement doit être jugée sur une période de 8 à 12 semaines. Il convient d'arrêter ce traitement après 12 à 24 mois de traitement continu chez un patient répondeur.

En l'absence de réponse thérapeutique, la posologie peut être augmentée. En seconde intention, un changement d'antidépresseur peut être envisagée.

Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique.

Chez un patient schizophrène, il n'est pas facile de faire la différence entre un état dépressif et un état déficitaire qui présentent tous deux certains symptômes équivalents. Si la symptomatologie dépressive est importante, si la psychothérapie s'est avérée insuffisante, la prescription des antidépresseurs est justifiée en association avec un traitement neuroleptique.

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

Selon deux méta-analyses Cochrane^{2 3}, la desmopressine et les antidépresseurs tricycliques (dont la clomipramine) réduisent rapidement le nombre de nuits mouillées par semaine mais cet effet ne dure pas après l'arrêt du traitement. La desmopressine et les tricycliques ont une efficacité similaire. L'usage des antidépresseurs tricycliques est limité en raison de leur toxicité potentielle.

Un traitement comportemental (les dispositifs d'alarme anti-énurésie) pourraient produire des effets à plus à long terme.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

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

6.3.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 65%

² Desmopressin for nocturnal enuresis in children (Glazener CMA, Evans JHC. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3)

³ Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children (Glazener CMA, Evans JHC. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4)