

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 novembre 2012

NOZINAN 25 mg comprimé pelliculé sécable

B/20 (CIP : 34009 307 428-1 5)

NOZINAN 100 mg comprimé pelliculé sécable

B/20 (CIP : 34009 307 429-8 3)

NOZINAN 4 % solution buvable

1 flacon de 30 ml (CIP : 34009 307 431-2 6)

NOZINAN 25 mg/ml solution injectable IM

B/5 (CIP : 34009 327 257-8 6)

Laboratoires SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Lévomépromazine
Code ATC (2012)	N05AA02 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>NOZINAN 25 mg et 100 mg comprimé chez l'adulte</u> - états psychotiques aigus et chroniques - en association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines <u>NOZINAN 4 % solution buvable chez l'adulte</u> - états psychotiques aigus et chroniques - en association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines <u>chez l'enfant de plus de 3 ans</u> - troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité. <u>NOZINAN 25 mg/ml solution injectable IM</u> traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédures nationales)	NOZINAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable : 05/10/1956 NOZINAN 100 mg, comprimé pelliculé sécable : 02/09/1958 NOZINAN 4%, solution buvable : 28/11/1958 NOZINAN 25 mg/ml solution injectable IM : 05/10/1956
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 N05AA02 : Lévomépromazine
----------------	---

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

NOZINAN 25 mg, 100 mg, comprimé

« chez l'adulte

- états psychotiques aigus ;
- états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) ;
- en association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines. »

NOZINAN 4 %, solution buvable

« chez l'adulte

- états psychotiques aigus ;
- états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) ;
- en association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines ;

chez l'enfant de plus de 3 ans

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

NOZINAN 25 mg/ml solution injectable IM

« 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). »

04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

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

« En l'état actuel des connaissances, le service médical rendu par Nozinan 25 mg comprimés, Nozinan 100 mg comprimés, Nozinan 4 % solution buvable :

- reste important chez l'adulte dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques),
- est important dans le traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur, en association avec un antidépresseur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines.

Le service médical rendu par Nozinan 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 lévomépromazine 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

Une méta-analyse Cochrane des études comparant l'efficacité et la tolérance de la lévomépromazine à d'autres antipsychotiques ou un placebo chez des patients atteints de schizophrénie a été publiée en 2010¹. Quatre études (192 patients) contrôlées randomisées en double aveugle ont été incluses dans cette revue. Elles comparaient la lévomépromazine (25 mg à 1 000 mg par jour) à un autre antipsychotique de première génération (APG) (halopéridol ou chlorpromazine) ou à un antipsychotique de seconde génération (ASG) (rispéridone ou clozapine). Aucune différence significative n'a été démontrée concernant le risque d'abandon de traitement (RR = 1,11 ; IC95 [0,45 ; 2,74] versus APG et RR = 1,00 ; IC95 [0,67 ; 1,49] versus ASG).

Une diminution plus importante des scores BPRS et PANSS a été observée avec la lévomépromazine comparativement à la chlorpromazine. La diminution du score de BPRS a été plus importante avec la rispéridone comparativement à la lévomépromazine, mais aucune différence entre les deux produits n'a été observée sur la diminution du score PANSS.

En termes de tolérance, la lévomépromazine était moins souvent associée que l'halopéridol et la chlorpromazine à la survenue de symptômes extrapyramidaux. La lévomépromazine était plus souvent associée que les autres antipsychotiques à la survenue de vertiges et d'hypotension orthostatique.

L'interprétation de ces résultats doit rester prudente compte-tenu du nombre limité d'études et de leur faible qualité méthodologique.

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

¹ Sivaraman P, Rattehalli RD, Jayaram MB. Levomepromazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct 6;(10).

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 NOZINAN :

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

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 NOZINAN, 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.

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 lévomépromazine. 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 lévomépromazine 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 NOZINAN) pendant le 3^{ème} 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. »

05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2012), il a été observé 148 779 prescriptions de NOZINAN comprimé, 49 368 prescriptions de NOZINAN solution buvable et 264 prescriptions de NOZINAN solution injectable IM.

05.4 Stratégie thérapeutique

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

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence des états psychotiques aigus et chroniques, notamment de la schizophrénie^{2,3,4,5}. La lévomépromazine sous forme orale reste une option thérapeutique dans la prise en charge de ces pathologies.

² Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010;36(1):71-93.

5.4.2 Traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur en association avec un antidépresseur chez l'adulte (NOZINAN comprimé et solution buvable)

L'ajout d'un antipsychotique à un antidépresseur peut s'envisager dans deux cas⁶ :

- les épisodes de dépression avec caractéristiques psychotiques (mélancolie délirante...) ;
- les formes sévères de dépression, même en l'absence de caractéristiques psychotiques, lorsque l'anxiété est invalidante et le risque suicidaire élevé. Il est alors recommandé de prescrire des doses modérées d'antipsychotiques sédatifs.

Le traitement antipsychotique doit être interrompu dès que les symptômes dépressifs se sont suffisamment améliorés. La lévomépromazine reste une option thérapeutique dans cette indication.

5.4.3 Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité chez l'enfant de plus de 3 ans (NOZINAN 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 psychiatrique⁷.

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 thymorégulateurs⁸. A ce jour, des études complémentaires sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques dans cette indication restent nécessaires.

5.4.4 Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (NOZINAN 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 rapide².

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

³ 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

⁴ 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.

⁵ Barnes T RE 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

⁶ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte – recommandations. Octobre 2006.

⁷ 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.

⁸ 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 lévomépromazine 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 NOZINAN comprimé et solution buvable reste important dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.

2) Traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur en association avec un antidépresseur chez l'adulte

Le niveau d'altération fonctionnelle associé à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une répercussion 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 lévomépromazine entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique de courte durée en association avec un antidépresseur dans la période initiale de traitement dans les formes sévères d'épisode dépressif majeur.

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

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques disposant de cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par NOZINAN comprimé et solution buvable reste important dans le traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur en association avec un antidépresseur.

3) 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 lévomépromazine 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 NOZINAN 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.

4) 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 lévomépromazine 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 NOZINAN 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.

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.