

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 janvier 2017

*chlorpromazine***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 gouttes

1 flacon de 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)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	N05AA01 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>LARGACTIL 25 mg- 100 mg, comprimé pelliculé sécable</u> « Chez l'adulte: - Etats psychotiques aigus. - Etats 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. »</p> <p><u>LARGACTIL 4 %, solution buvable</u> « Chez l'adulte: - Etats psychotiques aigus. - Etats 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. »</p>

LARGACTIL 25 mg/5 ml, solution injectable en ampoule

«- 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<u>Date initiale (procédure nationale)</u> LARGACTIL 100 mg, comprimé pelliculé sécable : 29/11/1988 LARGACTIL 25 mg, comprimé pelliculé sécable et LARGACTIL 4 POUR CENT, solution buvable en gouttes : 01/10/1990 LARGACTIL 25 mg/5 ml, solution injectable en ampoule : 12/10/1988
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 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 par tacite reconduction à compter du 3 décembre 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 7 novembre 2012, la Commission a considéré que :

- chez l'adulte, le service médical rendu (SMR) de LARGACTIL comprimé et solution buvable restait important dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques;
- chez l'enfant, le SMR de LARGACTIL solution buvable (enfant de plus de 3 ans) et LARGACTIL comprimé (enfant de plus de 6 ans) restait modéré dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité;
- le SMR de LARGACTIL solution injectable restait :
 - o important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques;
 - o insuffisant dans la préparation à l'anesthésie, l'anesthésie potentialisée.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

LARGACTIL 25 mg- 100 mg, comprimé pelliculé sécable

« Chez l'adulte:

- Etats psychotiques aigus.
- Etats 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:

- Etats psychotiques aigus.
- Etats 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 en ampoule

- « 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité¹ qui sont issues d'une méta-analyse de comparaison indirecte ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 15 antipsychotiques, dont la chlorpromazine, entre eux et versus placebo dans le traitement de la schizophrénie. Cette méta-analyse a inclus 212 études cliniques randomisées ayant inclus 43 049 patients au total. L'analyse des données par la méthode bayésienne suggère :

- la supériorité des 15 antipsychotiques dont la chlorpromazine par rapport au placebo en termes de variation du score de l'échelle PNSS (Positive and Negative Syndrome Scale, critère de jugement principal) dont le score maximal est de 210 points avec une différence moyenne standardisée pour la chlorpromazine de -0,38 (IC 95% [-0,54;-0,23]) ;
- la supériorité de la chlorpromazine sur ce critère par rapport à 5 des 15 antipsychotiques.

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

► Ces données seules ne sont pas suffisantes pour modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR/PBRER couvrant la période du 29 mai 2011 au 2 septembre 2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission², aucune modification de RCP n'a été effectuée.

► Ces données ne modifient pas les conclusions précédentes de la Commission.

¹ Leucht S., Cipriani A., Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013;382:951-62.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence. Modifications des conditions d'inscription pour LARGACTIL. 17 septembre 2014.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2016), LARGACTIL a fait l'objet de 42 670 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

4.4.1 Traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence des états psychotiques aigus et chroniques, notamment de la schizophrénie^{3,4,5,6,7}.

La chlorpromazine sous forme orale reste une option thérapeutique dans la prise en charge de ces pathologies.

4.4.2 Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité 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 de déficit de l'attention avec hyperactivité, les troubles envahissants du développement, les troubles de l'humeur)⁸.

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. La chlorpromazine reste une option thérapeutique dans cette indication.

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

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

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

³ HAS. Guide ALD Schizophrénies. 2007.

⁴ Thomas P. Traitement médicamenteux de la schizophrénie. Rev Prat 2013;63:349-53

⁵ National Institute for Health and Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014.

⁶ Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry 2013;14:2-44.

⁷ Barnes TR et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology. 2011;25:567-620.

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

association à une benzodiazépine d'action rapide¹⁰. Le recours à un traitement médicamenteux ne doit intervenir qu'en cas d'échec de la prise en charge relationnelle. La chlorpromazine par voie intramusculaire reste une option thérapeutique dans cette indication.

4.4.4 Préparation à l'anesthésie, anesthésie potentialisée

LARGACTIL n'a pas de place dans l'arsenal thérapeutique des anesthésistes-réanimateurs.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission du 07 novembre 2012, la place de LARGACTIL dans la stratégie thérapeutique de chacune de ces indications n'a pas été modifiée.

05 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 7 novembre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 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.
- La chlorpromazine sous forme orale reste une option thérapeutique dans la prise en charge de ces pathologies.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LARGACTIL comprimé et solution buvable reste important dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.

5.1.2 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.
- 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 son 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 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.

¹⁰ ANAES. Conférence de Consensus : « L'agitation en urgence (petit enfant excepté) ». JEUR 2003;16:58-64.

5.1.3 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.
- ▮ La chlorpromazine par voie intramusculaire reste une option thérapeutique en cas d'échec de la prise en charge relationnelle.

Compte tenu de ces éléments, la Commission 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.

5.1.4 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 pas de place dans l'arsenal thérapeutique des anesthésistes-réanimateurs.

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 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.

▮ Portée de l'avis :

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.