



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 décembre 2016

imipramine

TOFRANIL 10 mg, comprimé enrobé

B/60 (CIP : 34009 310 676 2 7)

TOFRANIL 25 mg, comprimé enrobé

B/100 (CIP : 34009 310 677 9 5)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Code ATC	N06AA02 (Antidépresseurs tricycliques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>TOFRANIL 10 mg, comprimé enrobé :</u> - « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Enurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue. - Douleurs neuropathiques de l'adulte. » <u>TOFRANIL 25 mg, comprimé enrobé :</u> - « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Algies rebelles. - Douleurs neuropathiques de l'adulte. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : TOFRANIL 10 mg, comprimé enrobé : 25 mars 1991 TOFRANIL 25 mg, comprimé enrobé : 27 juillet 1988	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classification ATC	2016 N N06 N06A N06AA N06AA02	Système nerveux Psychoanaleptiques Antidépresseurs Inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine imipramine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 5 octobre 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de TOFRANIL restait important dans les indications de l'AMM, en précisant pour l'enurésie nocturne de l'enfant qu'il devait être exclusivement réservé aux enfants chez lesquels toutes les autres thérapeutiques se sont avérées inefficaces ou mal tolérées.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

TOFRANIL 10 mg, comprimé enrobé :

- « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Enurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue.
- Douleurs neuropathiques de l'adulte. »

TOFRANIL 25 mg, comprimé enrobé :

- «Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Algies rebelles¹.
- Douleurs neuropathiques de l'adulte.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

¹ La réévaluation du libellé des indications de TOFRANIL a été menée en 2001 ; au cours de cette procédure l'indication « douleurs neuropathiques » a remplacé l'indication « algies rebelles ».

Néanmoins, TOFRANIL 25 mg semble avoir conservé l'indication « algies rebelles ». Une variation relative à la suppression de ce libellé au niveau de la rubrique 4.1 du RCP est actuellement en cours à l'ANSM.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité² qui n'ont pas été prises en compte dans cet avis compte tenu du faible niveau de preuve (ré-analyse des données de l'ancienne étude clinique 329, réalisée entre 1994 et 1998).

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (2 PSUR couvrant la période du 01/04/2009 au 31/03/2015). A noter que les quatre signaux détectés durant les précédents PSUR, syndrome malin des neuroleptiques, syndrome sérotoninergique, cardiomyopathies, suicide et idées suicidaires chez le jeune adulte de moins de 25 ans, continuent de faire l'objet d'une étroite surveillance. Ces signaux seront à nouveau discutés à l'occasion du prochain PSUR.

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Eté 2016), TOFRANIL a fait l'objet de 5 972 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

A titre informatif, d'après les données de vente GERS de 2015, 26 500 unités de TOFRANIL (uniquement au dosage 25 mg) ont été vendues à l'hôpital et 17 901 en ville (7 870 unités de TOFRANIL 10 mg et 10 031 unités de TOFRANIL 25 mg).

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)^{3,4,5}

Selon les recommandations de l'ANSM de 2006⁶, 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 l'imipramine) 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.

² Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, Abi-Jaoude E. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. BMJ. 2015;351:h4320.

³ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The treatment and management of depression in adults (updated edition) – national clinical practice guideline 90. 2010

⁴ HAS. Note de Cadrage - Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours. Recommandation bonne pratique (Actualisation). 2014.

⁵ Bauer M et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. The World Journal of Biological Psychiatry 2015;16:76–95.

⁶ Afssaps. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. 2006.

L'imipramine reste une option thérapeutique dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

4.4.2 Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte^{7,8}

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou peu aux traitements antalgiques usuels (AINS, paracétamol, salicylés). Les traitements antalgiques médicamenteux des neuropathies reposent de manière consensuelle sur l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques parmi d'autres alternatives (antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques ou calciques, prégabaline et gabapentine).

Du fait de l'efficacité souvent incomplète des traitements, des associations d'analgésiques de mécanismes d'action complémentaires peuvent être proposées.

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

Compte-tenu de leur toxicité, les antidépresseurs tricycliques ne doivent pas être prescrits dans l'énurésie nocturne primaire isolée.

Selon les recommandations françaises de 2010⁹, en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, les traitements de référence de l'énurésie paroxystique nocturne sont en première intention, la desmopressine et en seconde intention, l'oxybutynine, associés ou non à un système d'alarme.

Compte-tenu des alternatives disponibles, la Commission de la transparence considère que l'imipramine n'a plus de place dans la prise en charge de l'énurésie nocturne de l'enfant.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

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.

► Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

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

► Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses.

► Ces spécialités sont des médicaments de deuxième ou troisième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TOFRANIL reste important dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

⁷ Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD). Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandation pour la pratique clinique de la SFETD. Douleurs Evaluation Diagnostic Traitement. 2010;11 :3-21.

⁸ NICE. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. Clinical guidance 173-2013.

⁹ 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 Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte

- ▮ Les douleurs neuropathiques, qui sont caractérisées par leur évolution chronique et leur résistance au traitement médical, peuvent avoir un retentissement psychosocial important et entraîner une altération de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités à court terme est moyen et reste à évaluer à moyen et long terme (> 3 mois).
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TOFRANIL reste important dans les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.

5.1.3 Enurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue (TOFRANIL 10 mg, comprimé enrobé)

- ▮ 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.
- ▮ Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Compte-tenu de leur toxicité potentielle, le rapport efficacité/effets indésirables des antidépresseurs tricycliques dans l'énurésie nocturne est insuffisant.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses.
- ▮ L'imipramine n'a plus de place dans la prise en charge de l'énurésie nocturne de l'enfant

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TOFRANIL 10 mg, comprimé enrobé est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'énurésie nocturne de l'enfant.

06 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 :

- « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte. »

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication : « Enurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue. »

▮ **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.