



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

zuclopenthixol
CLOPIXOL 25 mg, comprimé pelliculé

Mise à disposition de nouvelles présentations

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les états psychotiques chroniques et dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

► Quel progrès ?

Pas de progrès des nouvelles présentations en boîte de 56 comprimés par rapport aux présentations déjà disponibles.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité CLOPIXOL (zuclopenthixol) 25 mg, **en boîte de 56 comprimés pelliculés**, indiquée dans les états psychotiques chroniques et dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

Cette spécialité est un complément de gamme visant à remplacer la spécialité CLOPIXOL (zuclopenthixol) 25 mg conditionnée **en boîte de 98 comprimés pelliculés** et réservée à l'usage hospitalier dont la commercialisation va être arrêtée en raison d'une contrainte industrielle de fabrication. Les conditionnements actuellement disponibles en ville (en boîte de 30 comprimés) ne sont pas concernés par le présent avis.

Ce nouveau conditionnement de CLOPIXOL (zuclopenthixol), réservé à l'usage hospitalier également, est adapté à la posologie, celle-ci variant de 10 mg/jour jusqu'à 200 mg selon l'indication concernée (cf. rubrique 02. Indications de cet avis).

Pour rappel, dans son avis de renouvellement d'inscription du 22 juillet 2015¹, la Commission a considéré que le service médical rendu par la spécialité CLOPIXOL (zuclopenthixol) 25 mg restait important dans les états psychotiques chroniques et dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

02 INDICATIONS

« **Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).**

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). »

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité CLOPIXOL (zuclopenthixol) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans les états psychotiques chroniques et dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

La prise en charge des états psychotiques est globale et repose en première intention sur des mesures non médicamenteuses accompagnées de mesures hygiéno-diététiques, qui peuvent être associées à un traitement pharmacologique.

¹ Avis de Transparence de la spécialité CLOPIXOL du 22/07/2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14219_CLOPIXOL_PIS_RI_Avis1_CT14219.pdf (consulté en ligne le 22/11/2021).

03.1 Médicaments

Tableau 1. Antipsychotiques par voie orale

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l’avis	SMR	ASMR (Libellé)
Antipsychotiques de 2 ^{nde} génération			
LEPONEX et génériques (clozapine) ^{\$} MYLAN	22/02/2017 (RI)	Important	Sans objet.
SOLIAN et génériques (amisulpride) SANOFI-AVENTIS	14/12/2016 (RI)		
XEROQUEL et génériques (quétiapine LP) ASTRA-ZENECA	21/09/2016 (RI)		
RISPERDAL et génériques (rispéridone) JANSSEN-CILAG	16/03/2016 (RI)		
ABILIFY et génériques (aripiprazole) OTSUKA	20/05/2015 (Rééval. et RI)		
LATUDA (luradisone) TAKEDA	19/11/2014 (Inscription)		ASMR V dans le traitement de la schizophrénie chez l’adulte.
ZYPREXA, ZYPREXA VELOTAB et génériques (olanzapine) LILLY	11/04/2012 (RI)		Sans objet.
Antipsychotiques de 1 ^{ère} génération			
NOZINAN (lévomépromazine) SANOFI-AVENTIS	22/02/2017 (RI)	Important	Sans objet.
NEULEPTIL (propériciazine) SANOFI-AVENTIS			
DOGMATIL 200 mg, comprimés et génériques (sulpiride) SANOFI-AVENTIS			
LOXAPAC (loxapine) EISAI			
HALDOL et génériques (halopéridol) JANSSEN-CILAG	25/01/2017 (RI)		
FLUANXOL (flupentixol) LUNDBECK			
LARGACTIL (chlopromazine) SANOFI-AVENTIS			
TERCIAN (cyamemazine) SANOFI-AVENTIS			
PIPORTIL (pipotiazine) SANOFI-AVENTIS	11/04/2012 (RI)		
ORAP (pimozide) TEVA	07/11/2012 (RI)		
MODITEN (fluphénazine) SANOFI-AVENTIS	17/01/2007 (RI)		

^{\$} indiqué chez les patients résistants au traitement et chez les patients qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger.

*classe pharmaco-thérapeutique, Ins. : inscription, Rééval. : réévaluation, RI : renouvellement d'inscription.

Tableau 2. Antipsychotiques par voie injectable

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
Antipsychotiques de 2nde génération			
TREVICTA (palipéridone) JANSSEN-CILAG	05/10/2016 (Inscription)	Important	Prenant en compte : - la démonstration de non-infériorité de l'efficacité des injections trimestrielles de palmitate de palipéridone par rapport aux injections mensuelles, - l'absence d'amélioration de la tolérance et de la qualité de vie par rapport aux injections mensuelles, la Commission considère que TREVICTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION).
RISPERDALCONSTA L.P. et génériques (rispéridone) JANSSEN-CILAG	16/03/2016 (RI)		Sans objet.
ABILIFY MAINTENA et génériques (aripiprazole) OTSUKA	20/05/2015 (Rééval. et RI)		
XEPLION [®] (paliperidone palmitate) JANSSEN-CILAG	01/02/2012 (Inscription)	Traitement d'entretien chez les adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone : <u>SMR important</u> Traitement de la schizophrénie sans stabilisation préalable par un traitement oral : <u>SMR insuffisant</u>	La Commission reconnaît l'intérêt des propriétés d'administration de XEPLION (administration mensuelle, pas de supplémentation orale à l'instauration du traitement, conditionnement en seringue préremplies, pas de réfrigération nécessaire) par rapport à RISPERDALCONSTA LP. Cependant, la Commission regrette que le schéma de dose préconisé par l'AMM n'ait pas été évalué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez des patients stabilisés par rispéridone ou palipéridone par voie orale. Elle regrette par ailleurs l'absence d'étude ayant évalué XEPLION sur la prévention des rechutes comparativement à un traitement actif. En conséquence, XEPLION n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone.
ZYPADHERA et génériques (olanzapine) LILLY	23/09/2009 (Inscription)	Modéré	ASMR V dans la prise en charge des patients schizophrènes.
Antipsychotiques de 1^{ère} génération			
HALDOL DECANOAS et génériques (halopéridol) JANSSEN-CILAG	25/01/2017 (RI)	Important	Sans objet
FLUANXOL LP (flupentixol) LUNDBECK			
MODECATE (fluphénazine) SANOFI-AVENTIS	05/10/2016 (RI)		
PIPORTIL (pipotiazine) SANOFI-AVENTIS	11/04/2012 (RI)		

Ins. : inscription, Rééval. : réévaluation, RI : renouvellement d'inscription

^s indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone et chez les patients sans stabilisation préalable par un traitement oral si les symptômes psychotiques sont légers à modérés et si un traitement injectable à action prolongée est nécessaire.

*classe pharmaco-thérapeutique.

03.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge des états psychotiques est globale et repose en premier lieu sur des mesures non médicamenteuses psychologiques, éducatives et sociales telles que la psychothérapie, la psychoéducation, les thérapies cognitivo-comportementales, etc., accompagnées de mesures hygiéno-diététiques.

Au stade de la prescription d'un traitement pharmacologique, les mesures non médicamenteuses doivent être poursuivies.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité CLOPIXOL (zuclopenthixol) sont les antipsychotiques cités dans les tableaux ci-dessus (selon l'indication concernée) et les mesures non médicamenteuses psychologiques, éducatives et sociales, qui doivent être poursuivies au stade de la prescription d'un traitement pharmacologique.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 Service Médical Rendu

4.1.1 États psychotiques chroniques

- Les psychoses sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.
- La spécialité CLOPIXOL (zuclopenthixol) est un médicament à visée symptomatique des états psychotiques chroniques.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de CLOPIXOL (zuclopenthixol) est important dans le traitement des états psychotiques chroniques.
- Les antipsychotiques indiqués dans le traitement des états psychotiques chroniques sont des alternatives.
- CLOPIXOL (zuclopenthixol) est un traitement de seconde intention des états psychotiques chroniques.

Intérêt de santé publique

CLOPIXOL (zuclopenthixol) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à aux présentations déjà inscrites dans le traitement des états psychotiques chroniques.

La Commission considère que le service médical rendu par CLOPIXOL (zuclopenthixol) est important dans les états psychotiques chroniques.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les états psychotiques chroniques.

4.1.2 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 spécialité CLOPIXOL (zuclopenthixol) est un médicament à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de CLOPIXOL (zuclopenthixol) est important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques
- ▮ Les antipsychotiques indiqués dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques sont des alternatives.
- ▮ CLOPIXOL (zuclopenthixol) est un traitement de seconde intention dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

Intérêt de santé publique

CLOPIXOL (zuclopenthixol) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites dans l'indication de traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

La Commission considère que le service médical rendu par CLOPIXOL (zuclopenthixol) est important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à aux présentations déjà inscrites.

05 POPULATION CIBLE

La population cible de CLOPIXOL (zuclopenthixol) correspond aux patients ayant présenté des états psychotiques chroniques et les patients pour lesquels un traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques est nécessaire.

L'introduction de la spécialité CLOPIXOL (zuclopenthixol) dans la stratégie thérapeutique du traitement des états psychotiques chroniques et du traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chronique n'est pas de nature à modifier la population cible.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement en conditions hospitalières.

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 08 octobre 2021 Date d'examen et d'adoption : 15 décembre 2021
Présentation concernée	<u>CLOPIXOL 25 mg, comprimé pelliculé</u> 56 comprimés sous plaquettes (CIP : 34009 302 354 3 0)
Demandeur	LUNDBECK SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale): 23/04/1987 Date des rectificatifs et teneur : 03/08/2021 (complément de gamme)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	N05AF05

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire