



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 novembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 30 juin 2006 (JO du 3 octobre 2007)

LEPONEX 25 mg comprimés sécables

B/7 (CIP 355 134-4)

B/14 (CIP 355 135-0)

B/28 (CIP 355 136-7)

LEPONEX 100 mg comprimés sécables

B/14 (CIP 355 140-4)

B/28 (CIP 355 141-0)

Laboratoires NOVARTIS Pharma S.A.S.

Clozapine

Code ATC : N05AH02

Liste I

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en psychiatrie, en neurologie et en gériatrie. Renouvellement possible par les spécialistes en psychiatrie, neurologie et gériatrie.

Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.

Le médecin note sur l'ordonnance que la numération formule leucocytaire a été réalisée (date) et que les valeurs observées sont dans les limites des valeurs usuelles et tient à jour un carnet de suivi fourni au pharmacien d'hôpital par le titulaire d'AMM.

Date des AMM (reconnaissance mutuelle) : 20 juin 1991

Motif de la demande :

- Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale
- Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Indications Thérapeutiques :

« LEPONEX est indiqué chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger.

La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante.

LEPONEX est également indiqué pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle. »

Analyse des données disponibles :

- 1) *Indication « chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger »*

Les données d'efficacité et de tolérance de la clozapine dans cette indication ont été examinées dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu des antipsychotiques de seconde génération oraux dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. Le rapport de la Commission de la transparence est joint en annexe.

- 2) *Indication « pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle »*

Deux publications ont été identifiées :

- Une revue systématique des études dans le traitement des troubles psychotiques chez les patients atteints de maladie de parkinson a été publiée en 2007¹. Cette méta-analyse a inclus les deux études comparant la clozapine au placebo ayant permis l'obtention de l'AMM de la clozapine dans cette indication et une étude comparant la clozapine à la quétiapine. Dans cette étude, aucune différence n'a été observée entre les patients recevant la clozapine ou la quétiapine (différence moyenne pondérée : - 0,20 ; IC 95 % : - 0,57 à 0,1).
- Une étude clinique non incluse dans la revue systématique comparant la clozapine à la quétiapine dans le traitement des troubles psychotiques chez 27 patients atteints de la maladie de parkinson². La clozapine et la quétiapine ont été efficaces dans le traitement des symptômes psychotiques mesurés par l'échelle CGI³ mais la clozapine a été plus efficace sur la diminution de la fréquence des hallucinations et des délires.

Les données acquises de la science sur la prise en charge des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson ont été prises en compte⁴.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la Transparence du 20 décembre 2000 et 14 mars 2007.

¹ Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H and Giladi MD. Rater-blinded, prospective comparison : quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. Clin Neuropharmacol 2006;26:331-337.

² Frieling H, Hillemecher T, Ziegenbein M, Neundörfer B, Bleich S. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. European Neuropsychopharmacology European Neuropsychopharmacology. 2007;17:165-171.

³ CGI : Clinical General Impression scale

⁴ Guide - Affection de longue durée : syndromes parkinsoniens dégénératifs ou secondaires non réversibles. HAS. Avril 2007.

Conclusion de la Commission de la transparence :

1) Indication « chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger »

Dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu des antipsychotiques de seconde génération oraux dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte, les conclusions de la Commission de la transparence ont été les suivantes :

Réévaluation du service médical rendu

La schizophrénie est caractérisée la présence d'un ensemble de signes et symptômes dits positifs (idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique) ou négatifs (émoussement affectif, alogie, perte de volonté) associés à un net dysfonctionnement social ou des activités.

L'évolution de la schizophrénie est variable, certains patients ayant des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent affectés de façon chronique. Certains patients semblent avoir une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère.

La clozapine est un médicament de deuxième intention. Dans la schizophrénie, la clozapine est indiquée en cas de résistance ou d'intolérance aux antipsychotiques.

A ce jour, la clozapine continue d'être un traitement de choix chez les patients résistants au traitement.

Le rapport efficacité/effets indésirables de LEPONEX dans le traitement de la schizophrénie est moyen.

Intérêt de santé publique des antipsychotiques de seconde génération (ASG) dans la schizophrénie

Le fardeau de santé publique que représentent les psychoses schizophréniques, compte-tenu de leur fréquence et de leur gravité, est important.

L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004⁵, GTNDO⁶).

Au vu des données disponibles (méta-analyses des essais, essais pragmatiques et études observationnelles) mettant en évidence, d'une manière générale, une différence en termes d'efficacité en faveur des antipsychotiques de seconde génération (ASG) par rapport aux antipsychotiques de première génération (APG) mais dont la pertinence clinique reste mal établie, une moindre survenue de symptômes extrapyramidaux sous ASG que sous APG avec une plus grande fréquence de la prise de poids et des troubles métaboliques sous certains ASG, il est possible de considérer que les ASG (dans leur globalité) apportent un impact faible en termes de morbidité et de qualité de vie par rapport aux APG [bien que l'observance des traitements par ASG soit également très réduite]

Au sein des ASG, il semble difficile de préciser l'impact apporté les uns par rapport aux autres sur la morbidité et la qualité de vie. Par ailleurs, il est rappelé que la clozapine est un traitement de seconde intention en raison de sa moins bonne tolérance.

Au vu des données disponibles, l'impact sur l'organisation des soins des ASG par rapport aux APG est difficilement quantifiable.

Ainsi, les ASG apportent une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, LEPONEX présente un intérêt de santé publique dans l'indication schizophrénie. Cet intérêt est faible.

⁵ Loi de Santé Publique 2004- 806 du 9 août 2004 : Objectif sur les affections neuropsychiatriques

⁶ GTNDO. Groupe Technique National de Définitions des Objectifs (DGS- 2003)

Le service médical rendu de LEPONEX dans le traitement de la schizophrénie reste **important**.

Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

LEPONEX en tant que traitement de seconde intention dans le respect de son indication apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la schizophrénie.

2) Indication « pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle »

Réévaluation du service médical rendu

Des manifestations psychotiques peuvent survenir lors de la maladie de Parkinson. Elles sont souvent considérées comme une complication des traitements antiparkinsoniens.

Les hallucinations visuelles (ou auditives, tactiles ou mixtes) constituent les manifestations les plus fréquentes. Des productions délirantes et des troubles du sommeil sont également observés.

La clozapine entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de la clozapine est moyen.

La clozapine est un médicament de deuxième intention après échec de la stratégie habituelle.

Le service médical rendu de LEPONEX dans cette indication reste **important**.

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.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %