

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
20 juillet 2016

*amitriptyline*

**LAROXYL 25 mg, comprimé pelliculé**

B/60 (CIP : 34009 305 730 2 0)

**LAROXYL 50 mg, comprimé pelliculé**

B/20 (CIP : 34009 305 731 9 8)

**LAROXYL 40 mg/ml, solution buvable**

1 flacon 20 ml (CIP : 34009 305 732 5 9)

**LAROXYL 50 mg/2 ml, solution injectable**

B/12 (CIP : 34009 305 729 4 8)

Laboratoire TEOFARMA SRL

Code ATC	N06AA09 (Antidépresseurs)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><b>LAROXYL 25 mg, comprimé pelliculé et LAROXYL 40 mg/ml, solution buvable :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).</li> <li>- Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.</li> <li>- Enurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue. »</li> </ul> <p><b>LAROXYL 50 mg, comprimé pelliculé et LAROXYL 50 mg/2 ml, solution injectable :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).</li> <li>- Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte. »</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale)  LAROXYL 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé : 17/04/1991 LAROXYL 40 mg/ml, solution buvable : 08/04/1991 LAROXYL 50 mg/2 ml, solution injectable : 29/10/1986  Rectificatifs du 6 septembre 2012 relatifs à la mise à jour du RCP et de la notice concernant le risque de fractures osseuses suivant les conclusions du <i>Pharmacovigilance Working Party</i> .
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 N            Système nerveux N06        Psychoanaleptiques N06A      Antidépresseurs N06AA     Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine N06AA09   amitriptyline

## 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.

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

Le laboratoire sollicite le renouvellement de l'inscription dans les mêmes conditions.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

LAROXYL 25 mg, comprimé pelliculé et LAROXYL 40 mg/ml, solution buvable :

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

LAROXYL 50 mg, comprimé pelliculé et LAROXYL 50 mg/2 ml, solution injectable :

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

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

► Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité<sup>1,2,3,4</sup>. Les études ou revues systématiques de qualité modeste, notamment en raison d'un faible nombre de patients inclus dans les groupes d'intérêt et de l'ancienneté des études, n'ont pas été retenues<sup>2,3,4</sup>.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée par la *Cochrane Collaboration* avec pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'amitriptyline versus placebo dans le traitement des troubles dépressifs majeurs<sup>1</sup>. Cette revue publiée a identifié 39 études cliniques randomisées ayant inclus 3 509 patients au total. L'amitriptyline a été significativement plus efficace que le placebo pour obtenir une réponse aigüe, sur la base des données de 18 études (OR=2,7 ; IC 95% : [2,2;3,2]). Le pourcentage d'arrêts de l'étude en raison d'inefficacité du traitement a été toutefois plus important dans le groupe amitriptyline que dans le groupe placebo, sur la base des données de 19 études (OR=0,2 ; IC 95 % : [0,1;0,3]).

La Cochrane Collaboration a réalisé récemment une revue systématique ayant comparé l'efficacité d'un traitement par tricyclique à celle des alternatives, médicamenteuses ou non, dans la prise en charge de l'énurésie nocturne chez l'enfant<sup>4</sup>. Cette revue n'a pas été retenue pour les raisons précédemment évoquées.

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues des PSUR (couvrant la période du 31/07/11 au 10/01/15) et de deux études observationnelles d'interprétation limitée :

- une étude de cohorte rétrospective réalisée sur une base de données administrative ayant évalué les taux de suicide ou tentative de suicide au cours d'un traitement par antidépresseur<sup>5</sup>,
- une étude en ouvert dont l'objectif était d'évaluer chez un faible nombre de patients la tolérance de trois antidépresseurs de classes pharmacothérapeutiques différentes dont l'amitriptyline<sup>6</sup>.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées le 06/09/12 concernant la rubrique effets indésirables avec l'ajout de « risque accru de fractures osseuses, principalement chez les patients de 50 ans et plus ».

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

<sup>1</sup> Leucht C et al. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. *Cochrane Database* 2012;12;12:CD009138.

<sup>2</sup> Boyle J et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care* 2012;35:2451-8.

<sup>3</sup> Caldwell PH et al. Simple behavioral interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database* 2013;19;7.

<sup>4</sup> Caldwell PH et al. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database* 2016;20;1:CD002117.

<sup>5</sup> Coupland C et al. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self-harm in people aged 20 to 64. *BMJ* 2015;18;350:h517.

<sup>6</sup> Miskovic M et al. Comparison of tolerance of Venlafaxine, Paroxetine and Amitriptyline in depression therapy. *Med Arh* 2015;69:107-109.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2015), LAROXYL a fait l'objet d'environ 1 000 000 prescriptions (0,2% de LAROXYL 50 mg/2 ml, solution injectable, 21,8% de LAROXYL 25 mg, comprimé pelliculé, 15,8% de LAROXYL 50 mg, comprimé pelliculé et 62,2% de LAROXYL 40 mg/ml, solution buvable).

LAROXYL est majoritairement prescrit dans le traitement des épisodes dépressifs (12% des prescriptions) et des troubles anxieux et dépressifs (7% des prescriptions).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les épisodes dépressifs majeurs<sup>789</sup>, les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte<sup>1011</sup> et l'énurésie nocturne de l'enfant<sup>12</sup> et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

### 4.4.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)

Selon les recommandations de l'ANSM de 2006<sup>13</sup>, 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'amitriptyline) 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.

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

### 4.4.2 Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte

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.

<sup>7</sup> Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire - Recommandations ANAES, Mai 2002.

<sup>8</sup> « Episode dépressif de l'adulte » Recommandation bonne pratique HAS, 2014.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Martinez V et al. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandation pour la SFETD. Douleurs Evaluation Diagnostic Traitement 2010;11 :3-21.

<sup>11</sup> The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guidance 173-2013.

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

#### 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.

En 2010, selon les recommandations françaises<sup>14</sup>, 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'amitriptyline 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 à ces spécialités.
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments de deuxième ou troisième intention.

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

#### 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 les spécialités de LAROXYL reste important dans les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.**

<sup>14</sup> 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.

### 5.1.3 Enurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue (LAROXYL 25 mg comprimés et LAROXYL 40 mg/ml seulement)

- ▶ 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.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements 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.
- ▶ L'amitriptyline 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 LAROXYL 25 mg, comprimé pelliculé et LAROXYL 40 mg/ml, solution buvable en gouttes est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'énurésie nocturne.**

## 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 :

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

### ▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

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. »

### ▶ 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,
- que son avis s'applique à la présentation LAROXYL 25 mg, B/100 comprimés agréée aux seules collectivités (code CIP : 34009 555 310 0 5),
- que ELAVIL 25 mg, comprimé pelliculé, également indiqué dans les épisodes dépressifs majeurs et l'énurésie nocturne de l'enfant soit revu.