

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 septembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 4 janvier 2006 (JO du 3 août 2007).

TERALITHE 250 mg, comprimé sécable
B/100 (CIP : 313 763-3)

TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée
B/60 (CIP : 337 273-6)

Laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE

Liste II

lithium (carbonate de)

Code ATC : N05AN01 (Antipsychotique)

Date des AMM (procédures nationales) :

TERALITHE 250 mg, comprimé sécable - 31/03/1992

TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée - 18/02/1994

Date des rectificatifs d'AMM depuis l'avis CT du 29/03/2006 : 11/04/2006 et 11/07/2007

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

- « Prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents ;
- Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque. »

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2011) les spécialités TERALITHE ont fait l'objet de 332 000 prescriptions (252 000 pour TERALITHE LP 400 mg et 80 000 pour THERALITHE 250 mg). La posologie moyenne est de 2,3 unités par jour et la durée moyenne de traitement est de 45 jours. TERALITHE est majoritairement prescrit dans les troubles bipolaires (79%).

Analyse des données disponibles

Le laboratoire a rapporté les données nouvelles suivantes :

- l'étude randomisée de Niufan¹, évaluant lithium versus olanzapine dans le traitement de l'épisode aigu maniaque ou mixte
- l'étude randomisée de Findling² évaluant lithium versus divalproex et l'étude randomisée de Geddes³ évaluant l'association lithium/valproate versus monothérapie, chez des patients ayant un trouble bipolaire
- l'étude de cohorte de Berghöfer⁴ chez des patients ayant un trouble bipolaire traités par du lithium et suivis pendant une durée moyenne de 10 ans
- la méta-analyse de Baldessarini⁵ ayant évalué le risque suicidaire chez des patients ayant un trouble bipolaire et traités par du lithium.

Le paragraphe 4.1 du RCP a été modifié (rectificatif du 11 juillet 2007). Suite aux rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 28 mars 2003 au 27 mars 2008, des modifications du RCP ont été intégrées aux paragraphes 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8 et 4.9. (voir en annexe)

Les données acquises de la science sur les troubles bipolaires^{6,7,8,9,10} et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu attribué au produit par la Commission de la transparence dans l'avis du 29 mars 2006.

Réévaluation du service médical rendu

Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.

TERALITHE 250 mg et TERALITHE LP 400 mg entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique ou préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans le traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque est moyen.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans la prévention des rechutes de psychoses maniaco-dépressives et des états schizo-affectifs intermittents est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **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 : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

¹ Niufan G, Tohen M, Qiuqing A. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Affect Disord* 2008;105(1-3):101-108.

² Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(5):409-417.

³ Geddes JR, Goodwin G, Rendell J. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open-label trial. *Lancet* 2010;375(9712):385-395.

⁴ Berghöfer A, Alda M, Adli M et al. Long-term effectiveness of lithium in bipolar disorder: a multicenter investigation of patients with typical and atypical features. *J Clin Psychiatry* 2008;69(12):1860-1868.

⁵ Baldessarini RJ, Tondo L, David P. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006;8:625-639.

⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence. Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Nice clinical guideline 38; 2006.

⁷ Grunze et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:85-116.

⁸ Llorca et al. Recommandations formalisées d'experts. *L'Encéphale* (2010) Supplément 4, S86-S102 35

⁹ Goodwin et al. *J Psychopharmacol OnlineFirst*, published on March 27, 2009.

¹⁰ Yatham et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders* 2009; 11: 225-255.

Modifications du RCP depuis la dernière réinscription :

Depuis juin 2005, le RCP de Téralithe® a été modifié comme suit :

Indications thérapeutiques :

- o Le terme "psychoses maniaco-dépressives" a été remplacé par le terme "troubles bipolaires".

Contre-indications :

- o Ajout de la mention : insuffisance rénale en cas d'impossibilité d'exercer une surveillance très stricte et très régulière de la lithiémie et de la créatinine plasmatique.

Mises en garde et Précautions particulières d'emploi :

Mise en garde :

- o Ajout d'un libellé concernant la recherche d'une éventuelle grossesse avant l'instauration du traitement et la proposition d'une contraception efficace.
- o Ajout d'une information sur la conduite à tenir en cas d'insuffisance rénale préexistante ou survenant en cours de traitement, le contrôle de la lithiémie et les associations pouvant entraîner un surdosage comme les régimes désodés et les médicaments pouvant augmenter la lithiémie.

Précautions d'emploi :

- o Mise à jour des libellés concernant la mesure de la fonction rénale (créatininémie et clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault), de la calcémie et la recherche d'une protéinurie avant la prescription et les contrôles réguliers de la créatinémie et de la calcémie pendant le traitement.
- o Ajout du libellé en cas de céphalées persistantes et/ou de troubles visuels, un bilan ophtalmologique avec fond d'œil s'impose à la recherche d'un œdème papillaire.
- o Ajout du libellé sur les précautions avec la prise concomitante de certains médicaments (liste reprise dans la rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») : association déconseillée avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la carbamazépine, la chlorpromazine, les diurétiques, la fluphénazine, l'halopéridol, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et la thioridazine.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées :

- o Ajout : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan), anti-inflammatoires non stéroïdiens et, par extrapolation, tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens sauf les salicylés (voie générale), halopéridol, chlorpromazine, fluphénazine, thioridazine.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- o Ajout : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (escitalopram), vérapamil, topiramate : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du lithium.

Grossesse et allaitement :

- o Mise à jour en raison d'une élévation du risque de malformations pour une exposition au lithium *in-utero* avec précisions détaillées sur la surveillance et la conduite à tenir chez la mère en cas de grossesse et chez le nouveau-né.

Effets Indésirables :

- o Ajout d'insuffisance rénale par néphropathie tubulo-interstitielle chronique lors de traitements prolongés pouvant évoluer vers une atteinte rénale irréversible et conduire à l'insuffisance rénale terminale malgré l'arrêt du lithium ; hypertension intracrânienne bénigne.

Surdosage :

- o Mise à jour : dans certains cas de surdosage avec insuffisance rénale ou d'intoxication grave (par exemple avec coma), le recours à l'épuration extrarénale pourra être nécessaire.