



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29/03/2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 04/01/2001 (JO daté du 05/04/2001).

TERALITHE 250 mg, comprimé sécable
Boîte de 100 comprimés (CIP : 313 763-3)

TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée
Boîte de 60 comprimés (CIP : 337 273-6)

Laboratoire AVENTIS

Liste II

lithium (carbonate de)

Dates des AMM :

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

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

Motif de la demande : *Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux*

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lithium (carbonate de)

1.2. Indications

- Prévention des rechutes de psychoses maniaco-dépressives et des états schizo-affectifs intermittents ;
- Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

1.3. Posologie

La posologie doit être individualisée pour chaque malade selon les concentrations sanguines et la réponse clinique. Les doses nécessaires pour maintenir une lithiémie active varient selon les individus.

Il faut la stabiliser au plus faible taux efficace.

Concentration plasmatique minimale efficace recommandée (Cmin.) :

La lithiémie minimale efficace recommandée est de **0,5 à 0,8 mEq/l**, quelle que soit la forme pharmaceutique administrée (forme à libération immédiate ou à libération prolongée).

Horaire de la concentration minimale efficace (Tmin.)

Cet horaire diffère selon la forme pharmaceutique administrée.

Avec TERALITHE 250 mg, comprimé (forme à libération immédiate), la concentration plasmatique minimale efficace se situe le matin, c'est-à-dire 12 heures après la dernière prise de la veille au soir, et juste avant la première prise du jour.

Avec TERALITHE LP 400 mg, comprimé (forme à libération prolongée), la concentration plasmatique minimale efficace se situe le soir, c'est-à-dire 24 heures après la dernière prise unique de la veille au soir, et juste avant la prise unique du soir.

Horaire du dosage et niveau de la lithiémie de contrôle

Sous traitement par TERALITHE 250 mg comprimé, les contrôles de lithiémie effectués le matin déterminent la concentration minimale efficace, comprise entre 0,5 et 0,8 mEq/l.

Avec la forme à libération prolongée TERALITHE LP 400 mg, comprimé ; les contrôles de lithiémie effectués le soir déterminent la concentration minimale efficace qui doit être comprise entre 0,5 et 0,8 mEq/l ; les contrôles de lithiémie effectués le matin déterminent la concentration intermédiaire, à mi-chemin entre 2 prises. Elle est située entre 0,8 et 1,2 mEq/l.

Les doses nécessaires pour maintenir la lithiémie entre 0,5 et 0,8 mEq/l (ou mmol/l) varient selon les individus.

TERALITHE LP 400 mg, comprimé est donné d'emblée ou en substitution à un traitement par la forme à libération immédiate (TERALITHE 250 mg, comprimé).

Quelle que soit la forme pharmaceutique utilisée :

- En cas de taux sériques insuffisants, la dose est augmentée par palier d'un demi-comprimé.

- Une fois la lithiémie efficace atteinte, les dosages sanguins sont effectués toutes les semaines pendant le premier mois, puis tous les mois pendant le premier trimestre, puis tous les deux mois.

Chez le sujet âgé, les posologies initiales et d'entretien doivent être plus basses et augmentées plus progressivement.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

TERALITHE LP 400 mg :

Avis de la Commission du 5 octobre 1994

Compte-tenu de la simplification du schéma de prise apportée par TERALITHE LP 400 mg, l'ASMR est mineure, de niveau IV, par rapport à TERALITHE 250 mg et NEUROLITHIUM. Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Avis de la Commission du 22 octobre 1997

Le service médical rendu par TERALITHE justifie le maintien de sa prise en charge. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Avis de la Commission du 27 septembre 2000

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important. Avis favorable au maintien de l'inscription dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

TERALITHE LP 400 mg et TERALITHE 250 mg :

Avis de la Commission du 8 mars 2000 – Réévaluation du SMR

Le niveau de service médical rendu pour ces spécialités est important.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

N	: SYSTEME NERVEUX
N05	: PSYCHOLEPTIQUES
N05A	: ANTIPSYCHOTIQUES
N05AN	: LITHIUM
N05AN01	: Lithium

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Lithium : NEUROLITHIUM, solution buvable

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments appartenant à la classe des normothymiques :

- Carbamazépine : TEGRETOL et TEGRETOL LP, comprimés, solutions buvables et leurs génériques ;
« Prévention des rechutes dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives, notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium ; Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque ».
- Olanzapine : ZYPREXA comprimé enrobé et ZYPREXA VELOTAB, comprimé orodispersible ;
« Traitement de la schizophrénie ; traitement des épisodes maniaques modérés à sévères ;prévention des récives chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque »
- Valpromide : DEPAMIDE comprimés;
« Traitement du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium et à la carbamazépine ».
- Divalproate de sodium : DEPAKOTE comprimés ;
« Traitement des épisodes maniaques chez les patients souffrant de trouble bipolaire an cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium ».

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Les données fournies par le laboratoire^{1,2} ne permettent pas de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de Transparence.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données du DOREMA hiver 2004/2005 fournies par le laboratoire, TERALITHE 250 mg a fait l'objet de 135.000 prescriptions et TERALITHE LP 400 mg a fait l'objet de 176.000 prescriptions.

TERALITHE 250 mg a été principalement prescrit dans les indications suivantes :

- 91,1 % dans les troubles de l'humeur dont 66,7 % dans les troubles affectifs bipolaires ;

TERALITHE LP 400 mg a été principalement prescrit dans les indications suivantes :

- 88,6 % dans les troubles de l'humeur dont 74,4 % dans les troubles affectifs bipolaires;

La posologie moyenne de TERALITHE 250 mg a été de 3,2 comprimés par jour, et de 2 comprimés par jour pour TERALITHE LP 400 mg.

¹ Bowden CL et coll. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar disorder. Arch Gen Psy 2000, vol 57.

² Keck PE et Mc Elroy SL. Carbamazepine and valproate in the maintenance treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2002;63 (suppl.10): 13-17.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. 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 est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Le trouble bipolaire étant caractérisé par la récurrence des troubles, le risque de récurrence justifie la mise en œuvre d'un traitement prophylactique. A l'heure actuelle, il est admis que ce traitement peut être débuté dès le premier épisode maniaque ou mixte.

Le lithium est prescrit en première intention. La carbamazépine, le divalproate de sodium et le valpromide constituent des alternatives, notamment chez le sujet à cycles rapides, lithio-résistant ou intolérant au lithium.

En plus du traitement médicamenteux, il est indispensable d'apporter au patient et à son entourage un soutien pédagogique et psychologique.

Le respect de certaines règles hygiéno-diététiques participe à une évolution favorable : il s'agit d'avoir un temps de sommeil régulier, d'éviter des périodes de surmenage, de contrôler la prise d'alcool et de psychostimulants.

La gestion des événements de vie stressants s'appuiera sur le renforcement momentané du soutien psychologique. Certains patients pourront bénéficier de la mise en œuvre de psychothérapies plus structurées.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les conditions de prescription de l'AMM.

6.3.1. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

6.3.2. Taux de remboursement : 65 %