

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} avril 2015

TIAPRIDAL 100 mg, comprimé sécable

B/20 (CIP : 317 424 9)

TIAPRIDAL 5 mg/goutte, solution buvable en gouttes

Flacon compte-goutte de 30 ml (CIP : 346 110 9)

TIAPRIDAL 100 mg/2ml, solution injectable en ampoule

B/12 (CIP : 317 425 5)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Tiapride chlorhydrate
Code ATC (2015)	N05AL03 (antipsychotique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« TIAPRIDAL 100 mg, comprimé sécable <u>Chez l'adulte :</u> - Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé. - Algies intenses et rebelles. <u>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans :</u> - Chorées, maladies des tics de Gilles de la Tourette. <u>Chez l'enfant de plus de 6 ans :</u> - Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité. TIAPRIDAL 5 mg, solution buvable en gouttes <u>Chez l'adulte :</u> - Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé. <u>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans :</u> - Chorées, maladies des tics de Gilles de la Tourette. <u>Chez l'enfant de plus de 3 ans :</u> - Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité. TIAPRIDAL 100 mg/2 ml, solution injectable en ampoule (IM,IV) - Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgés. - Algies intenses et rebelles. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure d'octroi) : 24 juin 1974 Dernier rectificatifs : 03/11/2008, 05/11/2009	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	2015 N N05 N05A N05AL N05AL03	Système nerveux Psycholeptiques Antipsychotiques Benzamides Tiapride

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.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« TIAPRIDAL 100 mg, comprimé sécable

Chez l'adulte :

- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé.
- Algies intenses et rebelles.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans :

- Chorées, maladies des tics de Gilles de la Tourette.

Chez l'enfant de plus de 6 ans :

- Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.

TIAPRIDAL 5 mg, solution buvable en goutte

Chez l'adulte :

- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans :

- Chorées, maladies des tics de Gilles de la Tourette.

Chez l'enfant de plus de 3 ans :

- Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.

TIAPRIDAL 100 mg/2 ml, solution injectable en ampoule (IM,IV)

- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgés.
- Algies intenses et rebelles. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Depuis le précédent avis rendu par la Commission le 17 janvier 2007, le RCP de TIAPRIDAL a été harmonisé avec celui des antipsychotiques classiques pour intégrer des mises en garde concernant les accidents vasculaires cérébraux (03/11/2008), les patients âgés déments (05/11/2009) et la thromboembolie veineuse (05/11/2009) - cf. Annexe.

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

04.3 Données de prescription

Selon le panel IMS (cumul mobile annuel automne 2014), les spécialités TIAPRIDAL ont fait l'objet d'environ 162 000 prescriptions : maladie d'Alzheimer (14%), agitation (10 %), troubles mentaux et du comportement lié à l'utilisation d'alcool (7%), troubles anxieux (6%).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les états d'agitation et d'agressivité chez l'adulte^{1,2}, les troubles graves du comportement avec agitation et agressivité chez l'enfant^{3,4,5}, les chorées et le syndrome de Gilles de la Tourette^{6,7,8,9}, et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 17 janvier 2007, la place de TIAPRIDAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonne pratique « Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation ». Mai 2009.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_819663/confusion-aigue-chez-la-personne-agee-recommandations

² Conférence de consensus : Modalités d'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage. Texte des recommandations. ANAES, SFA. 7 et 8 mars 2001

³ Troubles des conduites chez l'enfant et l'adolescent. Expertise collective INSERM. 22 septembre 2005.

⁴ Bailly D, Mouren MC. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Ed. Masson 2007. p 356-58.

⁵ D'Ambrogio T. et

Speranza M. Approche psychopharmacologique des troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. 2012;60::52-61.

⁶ Roessner V et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. Eur Child Adolesc Psychiatry 2011;20:173-96.

⁷ Burgunder J-M et al. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's Disease. PLoS Curr. 2011 September 2.

⁸ Houeto J.L. Giré P. Tics et syndrome de Gilles de la Tourette : diagnostic, evolution et principes de traitement. La presse médicale Référence. Février 2008.

<http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/GillesdelaTourette-FRfrPro43.pdf>

⁹ Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. Orphanet J Rare Dis 2010 ;5:40.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17 janvier 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les états d'agitation et d'agressivité notamment au cours de l'éthylisme chronique ou chez le sujet âgé représentent un danger pour le patient lui-même et son environnement.
- ▮ Le tiapride entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TIAPRIDAL reste modéré dans cette indication.

- ▮ Les chorées et le syndrome de Gilles de la Tourette sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.
- ▮ Le tiapride est un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TIAPRIDAL reste modéré dans ces indications.

- ▮ Les troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité de l'enfant peuvent être associés à des troubles divers (déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, troubles des conduites et du trouble oppositionnel, troubles de l'humeur). Ils retentissent sur le fonctionnement global de l'enfant et ont des répercussions sociales et familiales importantes.
- ▮ Le tiapride entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est moyen.
- ▮ La prise en charge des troubles du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité est globale. Elle repose en première intention sur des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Les antipsychotiques sont un traitement de seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses et en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TIAPRIDAL reste modéré dans ces indications.

Compte tenu du caractère très limitée des données cliniques disponibles relatives au tiapride dans ces indications, la Commission considère que le service médical rendu par TIAPRIDAL reste modéré dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité chez l'adulte, dans le traitement des chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette et dans le traitement des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.

TIAPRIDAL n'ayant plus de place dans la stratégie thérapeutique des algies intenses et rebelles, le service médical rendu par TIAPRIDAL reste insuffisant dans cette indication.

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 le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, dans le traitement des chorées, maladie des tics de Gilles

de la Tourette et dans le traitement des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

► **Conditionnements**

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

ANNEXE

Principales modifications intégrées au RCP de TIAPRIDAL depuis le précédent avis de la CT du 17 /01/2007 (AMM du 27/09/2006)

4.4 : <u>Mises en garde et précautions particulières d'emploi</u>	• Accident vasculaire cérébral (Rectificatif du 3/11/2008) : dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral. • Patients âgés déments (Rectificatif du 05/11/2009) : Le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques. Les analyses de 17 études contrôlées versus placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo. A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblait être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie). Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité. La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire. • Thromboembolie veineuse (Rectificatif du 05/11/2009) : Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par Tiapridal et des mesures préventives doivent être mises en oeuvre. (voir rubrique 4.8)
4.8 : <u>Effets indésirables</u>	<u>Affections du système nerveux</u> (Rectificatif du 3/11/2008) : <i>Fréquents : dyskinésies</i> <u>Affections cardiaques</u> (Rectificatif du 3/11/2008) : - Arythmies ventriculaires telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque. - Mort subite (cf Mises en garde) <u>Affections vasculaires</u> (Rectificatif du 05/11/2009) : - Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques - fréquence inconnue. (voir rubrique 4.4)