

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 novembre 2012

TERCIAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 34009 329 638-9 8)

TERCIAN 100 mg, comprimé pelliculé sécable

B/25 (CIP : 34009 319 199-2 6)

TERCIAN 40 mg/ml, solution buvable

Flacon de 30 ml (CIP : 34009 313 032-9 9)

TERCIAN 50 mg/5 ml, solution injectable en ampoule (IM)

B/5 (CIP : 34009 316 233-5 9)

Laboratoires SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Cyamémazine
Code ATC (2012)	N05AA06 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>TERCIAN 25 mg, 100 mg comprimé</u> <u>Chez l'adulte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Etats psychotiques aigus et chroniques - Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles - En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines <p><u>Chez l'enfant de plus de 6 ans</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité <p><u>TERCIAN 40 mg/ml solution buvable</u> <u>Chez l'adulte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Etats psychotiques aigus et chroniques - Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles - En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur.

Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines

Chez l'enfant de plus de 3 ans

- **Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité**

TERCIAN 50 mg/5 ml solution injectable IM

- **Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	TERCIAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable : 15/07/1987 TERCIAN 100 mg, comprimé pelliculé sécable : 14/06/1971 TERCIAN 40 mg/ml, solution buvable : 14/06/1971 TERCIAN 50 mg/5 ml, solution injectable en ampoule (IM) : 17/01/1974
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 N système nerveux N05 psycholeptiques N05A antipsychotique N05AA phénothiazine à chaîne aliphatique N05AA06 cyamémazine
----------------	---

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 décembre 2006 (JO du 31 janvier 2008).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

TERCIAN 25 mg, 100 mg, comprimé

« chez l'adulte :

- Etats psychotiques aigus.
- Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.
- En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines.

chez l'enfant de plus de 6 ans :

- Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité. »

TERCIAN 40 mg/ml solution buvable

« chez l'adulte :

- Etats psychotiques aigus.
- Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.
- En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines.

chez l'enfant de plus de 3 ans :

- Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité. »

TERCIAN 50 mg/5 ml solution injectable IM

« traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques). »

04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Les conclusions du précédent avis de réinscription de la gamme TERCIAN du 17 janvier 2007 étaient les suivantes :

« Les données fournies par le laboratoire et les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

En l'état actuel des connaissances, le service médical rendu par TERCIAN® 25 mg comprimé, TERCIAN® 100 mg comprimé, TERCIAN® 40 mg/ml solution buvable :

- reste important chez l'adulte dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) ;
- est important dans le traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur, en association avec un antidépresseur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines ;
- est modéré dans le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles compte-tenu de la place restreinte de TERCIAN pour la prise en charge thérapeutique de l'anxiété ;
- est modéré dans le traitement des troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité. La Commission de la Transparence a tenu compte du caractère très limité des données cliniques disponibles relatives à la cyamémazine dans cette indication et d'une place mal définie des neuroleptiques dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant (avis d'experts).

Le service médical rendu par TERCIAN 50 mg/5 ml, solution injectable (IM) reste important chez l'adulte dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques). »

05 DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de donnée clinique concernant la cyamémazine.

05.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 17 janvier 2007, des risques associés à la classe des antipsychotiques ont été ajoutés à la rubrique « effets indésirables » :

- la survenue de cas isolés de morts subites d'origine cardiaque ou inexplicée rapportés chez les patients traités avec les antipsychotiques à structure phénothiazinique, butyrophénone ou benzamide,
- la survenue de cas de thromboembolies veineuses,
- le diabète.

La rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » mentionne désormais :

- la nécessité d'une utilisation avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral,
- le risque de mortalité augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques,
- le risque thromboembolique veineux avec les antipsychotiques,
- le risque d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète rapportés chez des patients traités par des phénothiazines. Les patients traités par antipsychotiques, incluant TERCIAN, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.

Dans la rubrique grossesse et allaitement, les mises à jour ont été les suivantes :

- « l'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de la cyamémazine. Chez le nouveau-né, les phénothiazines peuvent parfois être responsables si elles sont poursuivies en fin de grossesse, en particulier à fortes doses, de signes liés aux propriétés atropiniques, de syndromes extrapyramidaux, de sédation. En conséquence, l'utilisation de la cyamémazine est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets mentionnés ci-dessus. »
- « les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Tercian) pendant le 3ème trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et du durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation. »

05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2012), il a été observé 712 574 prescriptions de TERCIAN comprimé, 209 315 prescriptions de TERCIAN solution buvable.

05.4 Stratégie thérapeutique

5.4.1 Traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte (TERCIAN comprimé et solution buvable)

La cyamémazine conserve une place en raison de ses propriétés sédatives dans la prise en charge de l'anxiété et de l'agitation chez le patient souffrant de schizophrénie¹. La cyamémazine est essentiellement prescrite en association avec d'autres antipsychotiques^{2,3}.

5.4.2 Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété en cas d'échec des thérapeutiques habituelles chez l'adulte (TERCIAN comprimé et solution buvable)

La cyamémazine conserve une place dans la prise en charge des troubles anxieux sévères en situation d'urgence ou dans le cadre d'une prise en charge psychiatrique spécialisée.

5.4.3 Traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur en association avec un antidépresseur chez l'adulte (TERCIAN comprimé et solution buvable)

L'ajout d'un antipsychotique à un antidépresseur peut s'envisager dans deux cas⁴ :

- les épisodes de dépression avec caractéristiques psychotiques (mélancolie délirante...);
- les formes sévères de dépression, même en l'absence de caractéristiques psychotiques, lorsque l'anxiété est invalidante et le risque suicidaire élevé. Il est alors recommandé de prescrire des doses modérées d'antipsychotiques sédatifs.

Le traitement antipsychotique doit être interrompu dès que les symptômes dépressifs se sont suffisamment améliorés. La cyamémazine reste une option thérapeutique dans cette indication.

¹ Baylé et al. Prise en charge médicamenteuse de l'anxiété chez le patient souffrant de schizophrénie, L'Encéphale (2010) doi:10.1016/j.encep.2010.08.009

² Gury C et al. Analyse des prescriptions de neuroleptiques dans cinq centres hospitaliers spécialisés : comparaisons entre prescriptions hospitalières et prescriptions de sortie. Inf Psychiatr 2000 ; 76 : 954-63.

³ Bret P et al. Enquête de pratique de Prescriptions des Antipsychotiques dans 13 centres hospitaliers du réseau PIC, L'Encéphale 2009 :35,129-138

⁴ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte – recommandations. Octobre 2006.

5.4.4 Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité chez l'enfant de plus de 6 ans (TERCIAN comprimé) et chez l'enfant de plus de 3 ans (TERCIAN solution buvable)

Divers troubles peuvent se manifester par des comportements agressifs et violents (le trouble des conduites, le trouble oppositionnel avec provocation, les troubles explosifs intermittents, le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité, les troubles envahissants du développement, les troubles de l'humeur). Mais certains contextes environnementaux peuvent également générer de tels comportements sans lien avec un syndrome psychiatrique⁵.

La prise en charge associe le plus souvent en première intention des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Un traitement pharmacologique intervient généralement en seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses ou dans les situations d'urgence en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage. Une évaluation clinique approfondie par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant est indispensable avant l'instauration d'un traitement médicamenteux. Le traitement pharmacologique dépend du syndrome sous-jacent et peut faire appel aux antipsychotiques, aux psychostimulants ou aux thymorégulateurs⁶. A ce jour, des études complémentaires sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques dans cette indication restent nécessaires.

5.4.5 Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (TERCIAN solution injectable IM)

La prise en charge médicamenteuse des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques repose sur les antipsychotiques par voie orale ou intramusculaire, seuls ou en association à une benzodiazépine d'action rapide⁷.

La cyamémazine par voie intramusculaire reste une option thérapeutique dans cette indication.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et 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.

06.1 Service Médical Rendu

1) Traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte

Les psychoses sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.

La cyamémazine entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique. Il est essentiellement prescrit en association avec d'autres antipsychotiques.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que :
Le service médical rendu par TERCIAN comprimé et solution buvable reste important dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.**

⁵ Bailly D. et Mouren MC. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. 2007.

⁶ 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. 60 (2012) 52-61

⁷ Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010;36(1):71-93.

2) Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété en cas d'échec des thérapeutiques habituelles chez l'adulte

Les troubles anxieux sévères peuvent évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

La cyamémazine entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.

Il existe des alternatives thérapeutiques (notamment les antidépresseurs).

**Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que :
Le service médical rendu par TERCIAN comprimé et solution buvable reste modéré dans le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété en cas d'échec des thérapeutiques habituelles chez l'adulte.**

3) Traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur en association avec un antidépresseur chez l'adulte

Le niveau d'altération fonctionnelle associé à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une répercussion 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.

La cyamémazine entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique de courte durée en association avec un antidépresseur dans la période initiale de traitement dans les formes sévères d'épisode dépressif majeur.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques disposant de cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que :
Le service médical rendu par TERCIAN comprimé et solution buvable reste important dans le traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur en association avec un antidépresseur.**

4) Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité chez l'enfant

Les troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité 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.

La cyamémazine 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 sont entourage.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que :
Le service médical rendu par TERCIAN solution buvable chez l'enfant de plus de 3 ans et TERCIAN comprimé chez l'enfant de plus de 6 ans reste modéré dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.**

La Commission de la transparence a tenu compte du caractère très limité des données cliniques disponibles dans cette indication et d'une place mal définie des antipsychotiques dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.

5) Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques

Les états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques représentent un danger pour le patient lui-même et son environnement.

La cyamémazine entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

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.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que :
Le service médical rendu par TERCIAN solution injectable IM reste important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.**

06.2 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 de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé** : 65 %

► **Conditionnements**

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