

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2016

*clobazam*

**URBANYL 10 mg, comprimé sécable**

B/30 (CIP : 34009 318 137 3 6)

**URBANYL 20 mg, comprimé**

B/30 (CIP : 34009 325 207 3 2)

**URBANYL 5 mg, gélule**

B/30 (CIP : 34009 317 238 0 6)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	<b>N05BA09 (anxiolytique)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p>« <b><u>URBANYL 10 mg, comprimé sécable et URBANYL 20 mg, comprimé :</u></b>  <b>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en association à un autre traitement antiépileptique:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut).</li> <li>• Traitement des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire).</li> </ul> <p><b>Chez l'adulte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.</li> <li>• Prévention et traitement du <i>delirium tremens</i> et des autres manifestations du sevrage alcoolique.</li> </ul> <p><b><u>URBANYL 5 mg, gélule :</u></b>  <b>Chez l'adulte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.</li> <li>• Prévention et traitement du <i>delirium tremens</i> et des autres manifestations du sevrage alcoolique. » </li></ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : <ul style="list-style-type: none"><li>- URBANYL 10 mg, comprimé sécable : 22/02/1974</li><li>- URBANYL 20 mg, comprimé : 03/12/1981</li><li>- URBANYL 5 mg, gélule : 24/08/1987</li></ul> Rectificatif le 10/01/2012: précision de l'indication et de la posologie pédiatriques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription limitée à 12 semaines
Classification ATC	N Système nerveux N05 Psycholeptiques N05B Anxiolytiques N05BA Dérivés des benzodiazépines N05BA09 clobazam

## 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 avis de réinscription du 14/02/2007, la Commission a considéré que le SMR de URBANYL restait important dans les indications de l'AMM.

De plus, dans son dernier avis de réévaluation du 20/05/2015, la Commission a considéré que le SMR par les benzodiazépines indiquées dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes (alprazolam, bromazépam, clobazam, clorazépate, clotiazépam, diazépam, loflazépate, lorazépam, nordazépam, oxazépam et prazépam) restait important dans cette indication.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« **URBANYL 10 mg, comprimé sécable et URBANYL 20 mg, comprimé** :

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en association à un autre traitement antiépileptique:

- Traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut).
- Traitement des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire).

Chez l'adulte :

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

**URBANYL 5 mg, gélule** : Chez l'adulte :

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

Depuis la dernière évaluation par la Commission, l'indication et la posologie pédiatriques ont été précisées : URBANYL est désormais indiqué chez les enfants de plus de 6 ans, avec une posologie initiale recommandée de 5 mg par jour et un traitement d'entretien à la posologie de 0,3 à 1 mg par kg de poids corporel.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission n'a été fournie par le laboratoire.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRRER) couvrant la période du 1<sup>er</sup> mars 2010 au 28 février 2013. Les nouveaux risques identifiés et notamment les syndromes de Stevens Johnson et de Lyell sont en cours d'intégration au RCP.

► Ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission concernant le profil de tolérance de ces spécialités :

« Les principaux effets indésirables associés à l'usage des benzodiazépines et molécules apparentées sont des troubles de la mémoire, une baisse de vigilance voire une somnolence, des troubles du comportement et un risque accru de chutes en particulier chez le sujet âgé. Si l'altération des performances cognitives à court terme est reconnue, les données actuelles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'une association entre la prise de benzodiazépines et la survenue de démence.

L'exposition prolongée aux benzodiazépines et molécules apparentées expose à un risque de tolérance pharmacologique et un risque de dépendance psychique et physique.

Les données ne permettent pas de conclure à une différence sur la survenue d'effets indésirables en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques des produits. »<sup>1</sup>

### 04.3 Données d'utilisation

Selon les données issues de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie (EGB), le niveau de consommation des benzodiazépines anxiolytiques reste élevé en France (plus de 7 millions de patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement en 2014) avec des durées d'utilisation pouvant être prolongées (plusieurs années pour plus de 16 % des patients).

URBANYL est l'une des spécialités les moins utilisées avec environ 170 000 patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement en 2014<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de Transparence du 20 mai 2015, relatif à la réévaluation du service médical rendu des benzodiazépines anxiolytiques dans la prise en charge des manifestations anxieuses. Disponible en ligne : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14176\\_XANAX\\_PIC\\_REEVAL\\_Avis2\\_CT14176.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14176_XANAX_PIC_REEVAL_Avis2_CT14176.pdf)

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

### **Manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes**

Les benzodiazépines (BZD) doivent être utilisées après échec des autres traitements, notamment après les psychothérapies structurées et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes associées aux troubles anxieux<sup>2</sup>.

La prescription de BZD doit s'inscrire dans une stratégie de traitement symptomatique à court terme dans un contexte de crise d'angoisse ou d'anxiété de fond. Elle doit toujours être associée à un traitement antidépresseur dans le traitement des dépressions caractérisées ou aux autres traitements spécifiques dans le cas d'autres troubles psychiatriques. Elle sera envisagée en seconde intention dans les troubles anxieux<sup>1</sup>.

### **Traitement du syndrome de sevrage alcoolique**

Les benzodiazépines restent le traitement (préventif et symptomatique) de première intention du syndrome de sevrage alcoolique. Les recommandations ne permettent pas de privilégier l'une des benzodiazépines. Les benzodiazépines à demi-vie longue préviennent le mieux les crises comitiales mais présentent un risque d'accumulation en cas d'insuffisance hépatocellulaire. En pratique, le choix est adapté à l'état du patient et à l'objectif du traitement (préventif ou symptomatique). Dans la majorité des cas, la voie orale est suffisante. Lorsque le traitement per os est impossible, la voie intraveineuse est utilisée. La durée de traitement par benzodiazépine doit être brève, de l'ordre de 8 à 10 jours<sup>3,4</sup>.

### **Traitement des épilepsies généralisées et partielles**

Le choix du traitement antiépileptique dépend notamment du type d'épilepsie et du type de crises, des comorbidités, des traitements associés et du désir de contraception ou de grossesse chez la femme en âge de procréer.

Une monothérapie instaurée à doses progressives est recommandée en première intention. En cas d'échec ou d'intolérance, un autre médicament en monothérapie doit être envisagé dans les mêmes conditions. Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies à la dose maximale tolérée.

Dans ces indications, URBANYL représente une option thérapeutique de 2<sup>ème</sup> intention ou plus, en association à un autre antiépileptique.

### **Dans toutes les indications**

Il est à noter qu'un sevrage progressif diminue le risque de rebond à l'arrêt. Outre la dépendance physique et psychique, les autres effets indésirables sont notamment une amnésie antérograde, une baisse de la vigilance, une confusion, des chutes chez le sujet âgé. La durée de traitement maximale préconisée est de 12 semaines, sevrage progressif inclus.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 14/02/2007 et du 20/05/2015, la place d'URBANYL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

<sup>2</sup> Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive – compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care, B.Bandelow et al. - International journal of psychiatry, 2012;16:77-84

<sup>3</sup> World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, M.Soyka et al. – The world journal of biological psychiatry, 2008; 9(1):6-23

<sup>4</sup> Guidelines Société française d'alcoologie (SFA) - 2014

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 14/02/2007 et du 20/05/2015 n'ont pas à être modifiées.

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes

- ▮ Les manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes peuvent évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ URBANYL entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ La prescription de benzodiazépines anxiolytiques doit s'inscrire dans une stratégie de traitement symptomatique à court terme soit dans un contexte de crise aiguë d'anxiété, soit en seconde intention dans les troubles anxieux ou les troubles de l'adaptation. Dès l'instauration d'un traitement, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt du fait des risques liés au traitement.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu d'URBANYL reste important dans cette indication.**

#### 5.1.2 Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique

- ▮ Le *delirium tremens* et les manifestations du sevrage alcoolique peuvent avoir une évolution fatale s'ils ne sont pas prévenus ou traités.
- ▮ URBANYL entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive ou symptomatique. Dans la majorité des cas, la voie orale est suffisante. Lorsque la voie orale n'est pas possible, chez les patients particulièrement perturbés ou ayant des co-morbidités somatiques, surtout ceux ayant un *delirium tremens*, l'administration d'une benzodiazépine par voie intraveineuse est préférable.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ URBANYL est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu d'URBANYL reste important dans cette indication.**

#### 5.1.3 Epilepsies généralisées et partielles chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans

- ▮ L'épilepsie est une maladie grave altérant la qualité de vie des patients. Les crises peuvent avoir des conséquences graves et être associées à des risques d'accidents.
- ▮ URBANYL entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ URBANYL est un traitement de deuxième ou troisième intention dans cette indication..

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu d'URBANYL reste important dans ces deux indications.**

## 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 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. Toutefois, la Commission estime qu'un conditionnement pour un traitement de courte durée (une semaine) serait adapté au traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

### ► Autres demandes

La Commission recommande :

- une meilleure information du public quant aux risques d'utilisation chronique de ces médicaments et sur leur bon usage par la mise en œuvre d'une campagne médiatique percutante et répétée à destination du grand public,
- de renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur le bon usage des benzodiazépines et leurs modalités d'arrêt,
- de développer l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses,
- de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, allant dans le sens d'une meilleure information du grand public et de meilleures pratiques des professionnels de santé.