



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2016

oxazépam

SERESTA 10 mg, comprimé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 358 875 5 9)

SERESTA 50 mg, comprimé sécable

Boîte de 20 comprimés (CIP : 34009 309 596 9 5)

Laboratoire BIODIM

Code ATC	N05BA04 (Anxiolytique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, - Prévention et traitement du <i>delirium tremens</i> et des autres manifestations du sevrage alcoolique»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 22/10/1986 Rectificatifs du 11/02/2013 et 03/04/2013 modifiant les rubriques « 4.4 Mises en garde et précaution d'emploi » et « 4.8 Effets indésirables »
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 Benzodiazépines, dérivés N05BA04 oxazépam

02 CONTEXTE

Examen des spécialités SERESTA réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite conduction à compter du 31 décembre 2011.

Dans son dernier avis de réinscription du 18 juillet 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de SERESTA était important dans les indications de l'AMM.

De plus, dans son avis de réévaluation du 20 mai 2015, la Commission a considéré que le SMR des 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. La Commission a rappelé que, dès l'instauration d'un traitement par benzodiazépine, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt du fait des risques d'effets indésirables et de dépendance.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « 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

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

► Depuis le dernier renouvellement d'inscription du 18 juillet 2012, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 11/02/2013 et 03/04/2013 concernant les rubriques « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » et « 4.8 Effets indésirables » (cf. tableau comparatif des changements du RCP en annexe).

► Les données de pharmacovigilance présentées par le laboratoire 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. »¹

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).

SERESTA est l'une des spécialités les plus utilisées avec plus de 1 million de patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement en 2014¹.

¹ 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

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 ².

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 ¹.

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^{3,4}.

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 datant du 18/07/2012 et du 20/05/2015, la place de SERESTA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

² 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

³ 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

⁴ 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 18 juillet 2012 et du 20 mai 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.
- ▶ SERESTA 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 de SERESTA reste important dans cette indication.

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

- ▶ Le délirium tremens et les manifestations du sevrage alcoolique peuvent avoir une évolution fatale s'ils ne sont pas prévenus ou traités.
- ▶ SERESTA 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, notamment les autres benzodiazépines.
- ▶ SERESTA est un traitement de 1^{ère} intention dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de SERESTA reste important 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 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.

RCP en vigueur lors de la réinscription en 2011

RCP en vigueur
11 février 2013 (SERESTA 10 mg) et du 3 avril 2013 (SERESTA 50 mg)

4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u> En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p> <p>[...]</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>[...]</p> <p><i>SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL</i> Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (voir rubrique 4.4).</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u> Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p>[...]</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>[...]</p> <p><i>SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL, INSUFFISANT HEPATIQUE</i> Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (voir rubrique 4.4).</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.</p> <p><u>Effets indésirables neuropsychiatriques (voir rubrique 4.4)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,• troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation,• dépendances physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement,• sensations ébrieuses, céphalées, ataxie,	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.</p> <p><u>Effets indésirables neuropsychiatriques (voir rubrique 4.4)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,• troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation,• dépendances physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement,• sensations ébrieuses, céphalées, ataxie,• somnolence, baisse de la vigilance, confusion voire coma lors de situations à risque (co-prescriptions de psychotropes, intoxication volontaire ou sujet très âgé), insomnie, cauchemars, tension

RCP en vigueur lors de la réinscription en 2011	RCP en vigueur 11 février 2013 (SERESTA 10 mg) et du 3 avril 2013 (SERESTA 50 mg)
<ul style="list-style-type: none"> • confusion, baisse de la vigilance, voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), • insomnies, cauchemars, tension • modifications de la libido. <p><u>Effets indésirables cutanés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eruptions cutanées, prurigineuses ou non. <p><u>Effets indésirables généraux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie musculaire, asthénie. <p><u>Effets indésirables oculaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diplopie. 	<ul style="list-style-type: none"> • modifications de la libido. <p><u>Effets indésirables cutanés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eruptions cutanées, prurigineuses ou non. <p><u>Effets indésirables généraux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie musculaire, asthénie, malaise, chute avec risque potentiel de fracture en particulier chez le sujet âgé. <p><u>Effets indésirables oculaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diplopie. <p><u>Effets indésirables vasculaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Quelques rares cas d'hypotension sont apparus notamment lors de co-prescriptions d'antihypertenseurs