

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2016

lorazépam**TEMESTA 1 mg, comprimé sécable**

Boite de 30 comprimés (CIP : 34009 357 469 3 1)

TEMESTA 2,5 mg, comprimé sécable

Boite de 30 comprimés (CIP : 34009 314 899 6 2)

Laboratoire BIODIM

Code ATC	N05BA06 (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	Dates initiales (procédure nationale) : TEMESTA 1 mg : 27/10/1992 TEMESTA 2,5 mg : 29/02/1996 Rectificatifs du 21/12/2012 modifiant la rubrique « 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 N05BA06 lorazépam

02 CONTEXTE

Examen des spécialités TEMESTA 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 TEMESTA 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 par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 21/12/2012 concernant la rubrique « 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).

TEMESTA est l'une des spécialités utilisées avec près de 700 000 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 anxieux².

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 anxieux¹.

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 TEMESTA 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.
- ▮ TEMESTA 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 TEMESTA 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.
- ▮ TEMESTA 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.
- ▮ TEMESTA est un traitement de 1^{ère} intention dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de TEMESTA 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.

4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p>
<p>Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très fréquents : > ou = 10 % - Fréquents : > ou = 1 % - Peu fréquents : > ou = 0,1 % et < 1 % - Rares : > ou = 0,01 % et < 0,1 % - Très rares : < 0,01 % <p>Effets indésirables neuro-psychiatriques (voir rubrique 4.4)</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, - dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement, - sensations ébrieuses, céphalées, - très fréquents : baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), - fréquents : ataxie, confusion, - insomnie, cauchemars, tension, - peu fréquent : modifications de la libido. <p>Effets indésirables cutanés</p> <ul style="list-style-type: none"> - éruptions cutanées, prurigineuses ou non. <p>Effets indésirables généraux</p> <ul style="list-style-type: none"> - fréquents : hypotonie musculaire, asthénie. <p>Effets indésirables oculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - diplopie. <p>Les effets indésirables suivants, de fréquence indéterminée, ont été décrits avec le lorazépam :</p> <ul style="list-style-type: none"> - réactions d'hypersensibilité, anaphylactiques, ou anaphylactoïdes, - hyponatrémie, 	<p>Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très fréquents : > ou = 10 % - Fréquents : > ou = 1 % - Peu fréquents : > ou = 0,1 % et < 1 % - Rares : > ou = 0,01 % et < 0,1 % - Très rares : < 0,01 % - Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles) <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p> <ul style="list-style-type: none"> - fréquence indéterminée : éruptions cutanées, prurigineuses ou non <p>Affections du système immunitaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, anaphylactiques ou anaphylactoïdes <p>Affections du système nerveux</p> <ul style="list-style-type: none"> - très fréquents : baisse de vigilance, somnolence (particulièrement chez le sujet âgé) - fréquents : ataxie - fréquence indéterminée : coma, effets extra-pyramidaux, tremblements, convulsions, sensation d'ébriété, céphalées, vertige, dysarthrie, troubles de l'élocution <p>Affections du système endocrinien</p> <ul style="list-style-type: none"> - fréquence indéterminée : sécrétion d'hormone antidiurétique inappropriée <p>Affections gastro-intestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> - fréquence indéterminée : nausées, constipation <p>Affections hématologiques et du système lymphatique</p> <ul style="list-style-type: none"> - fréquence indéterminée : thrombocytopénie, agranulocytose, pancytopenie

RCP en vigueur lors de la réinscription en 2011
(du 6 Décembre 2007)

RCP en vigueur
(du 21 décembre 2012)

- thrombocytopénie, vertiges,
- dysarthrie, troubles de l'élocution.

Affections hépatobiliaires

- fréquence indéterminée : jaunisse

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- fréquents : hypotonie

Affections oculaires

- fréquence indéterminée : diplopie

Affections psychiatriques

- fréquents : état confusionnel
- peu fréquents : trouble de la libido
- fréquence indéterminée : hallucinations,
- dépression, idées suicidaires, tentative de suicide, insomnie, cauchemars, tension nerveuse, amnésie antérograde (qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose, voir rubrique 4.4), troubles du comportement (voir rubrique 4.4), modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation, dépendance physique et psychique (même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement, voir rubrique 4.4)

Affections, respiratoires, thoraciques et médiastinales

- fréquence indéterminée : apnée, dépression respiratoire, aggravation de l'apnée du sommeil, aggravation d'une maladie pulmonaire obstructive

Affections vasculaires

- fréquence indéterminée : hypotension

Investigations

- fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la bilirubine

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- fréquence indéterminée : hyponatrémie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- fréquents : asthénie
- fréquence indéterminée : hypothermie