



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

18 juillet 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2006 (JO du 03 octobre 2008).

**TRANXENE 5 mg, gélule**

**F/30 (CIP : 347 581-5)**

**B/30 (CIP : 377 012-9)**

**TRANXENE 10 mg, gélule**

**B/30 (CIP : 377 013-5)**

**TRANXENE 20 mg, gélule**

**B/28 (CIP : 362 988-5)**

**TRANXENE 20 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral**

**B/5 (CIP : 324 301-6)**

**TRANXENE 50 mg/2,5 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral**

**B/5 (CIP : 324 299-1)**

**Laboratoires SANOFI – AVENTIS France**

chlorazébate dipotassique

Code ATC : N05BA05 (anxiolytiques)

Liste I

Durée de prescription limitée à 12 semaines

Date des AMM (procédure nationale) :

TRANXENE 5 mg 28/09/1989

TRANXENE 10, 20 mg et 20 mg/2 ml : 27/07/1988

TRANXENE 50 mg/2,5 ml : 14/11/1988

Motif de la demande :           Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

  Modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

Indications thérapeutiques :

TRANXENE 5 MG – 10 MG – 20 MG, GELULE :

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

TRANXENE 20 mg/2 ml, LYOPHILISAT ET SOLUTION POUR USAGE PARENTERAL :

- « Urgences neuro-psychiatriques :
  - o crise d'angoisse paroxystique,
  - o crise d'agitation,
  - o prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique :
    - Prévention du delirium tremens ainsi que prévention et/ou traitement des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible,
    - Traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation.
- Prémédication à certaines explorations fonctionnelles ».

TRANXENE 50 mg/2.5 ml, LYOPHILISAT ET SOLUTION POUR USAGE PARENTERAL :

- « Urgences neuro-psychiatriques :
  - o crise d'angoisse paroxystique,
  - o crise d'agitation,
  - o prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique :
    - Prévention du delirium tremens ainsi que prévention et/ou traitement des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible,
    - Traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation.
- Prémédication à certaines explorations fonctionnelles.
- Tétanos, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation ».

Posologies : cf. R.C.P.

Données d'utilisation :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2011), il a été observé 614 000 prescriptions de TRANXÈNE, principalement dans les troubles anxieux (48%) et épisodes dépressifs (18%).

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle étude clinique concernant le chlorazépate dipotassique.

Par ailleurs, les données acquises de la science depuis la précédente évaluation par la Commission ont été prises en compte concernant le recours aux benzodiazépines :

Les benzodiazépines peuvent être utilisées sur de courtes durées lorsque le contrôle rapide de l'anxiété est crucial<sup>1,2,3</sup>. Un sevrage progressif diminue le risque de rebond à l'arrêt. Outre la dépendance physique et psychique, les autres effets indésirables sont notamment une

<sup>1</sup> NICE. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults: Management in primary, secondary and community care. Janvier 2011. <http://publications.nice.org.uk/>

<sup>2</sup> World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders - first revision. The World Journal of Biological Psychiatry 9: 248-312. 2008.

<sup>3</sup> HAS. Affections psychiatriques de longue durée Troubles anxieux graves. 2007.

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.

Les benzodiazépines restent le traitement (préventif et symptomatique) de première intention du syndrome de sevrage alcoolique<sup>4,5</sup>. Les recommandations ne permettent pas de privilégier l'une des benzodiazépines. En pratique, le choix est adapté à l'état du patient (notamment insuffisance hépatocellulaire, score de Cushman) 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.

Une méta-analyse Cochrane<sup>6</sup> dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des benzodiazépines dans le traitement du sevrage alcoolique a été publiée en 2010. Ont été inclus 64 essais cliniques randomisés (4309 patients). Les benzodiazépines utilisées dans ces essais étaient : abecamil, alprazolam, chlordiazépoxyde, clobazam, chlorazépate, diazépam, flunitrazépam, halazepam, lometazepam, lopirazepam, lorazepam, oxazepam, prazepam. Une diminution des crises comitiales (symptôme du sevrage alcoolique) a été observée chez les patients traités par benzodiazépine versus placebo (3 études, 324 patients, RR=0,16 [0,04-0,69]). Il n'a pas été observé de différence d'efficacité ni de tolérance entre les benzodiazépines.

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 14 février 2007, aucune modification des RCP de TRANXENE 5 mg, 10 mg et 20 mg n'a été réalisée concernant le profil de sécurité d'emploi de ces spécialités. Des modifications de RCP ont été réalisées pour la spécialité TRANXENE 20 mg/2 ml et 50 mg/2,5 ml (voir Annexe).

Au total, l'ensemble de ces données n'est pas de nature à modifier les conclusions des précédentes évaluations par la Commission de la transparence (renouvellement d'inscription du 14 février 2007 et extension d'indication « Tétanos, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation. » du 19 octobre 2011).

#### Réévaluation du service médical rendu :

##### **a) Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes (TRANXENE 5 mg – 10 mg – 20 mg, gélule)**

Les manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes peuvent évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Le chlorazépate dipotassique (TRANXENE) sous forme de gélule entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu de TRANXENE gélule **reste important**.

##### **b) Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique (TRANXENE 5 mg – 10 mg – 20 mg, gélule)**

Le délirium tremens et les manifestations du sevrage alcoolique peuvent avoir une évolution fatale s'ils ne sont pas prévenus ou traités.

Le chlorazépate dipotassique (TRANXENE) sous forme de gélule 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 intraveineuse est préférable.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu de TRANXENE gélule **reste important**.

<sup>4</sup> World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: alcoholism. The World Journal of Biological Psychiatry 9:6-23. 2008.

<sup>5</sup> NICE. Alcohol-use disorders. Diagnosis and clinical management of alcohol-related physical complications. Juin 2010.

<sup>6</sup> Amato L. et al. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2010, Issue 3.

**c) Urgences neuro-psychiatriques (TRANXENE 20 mg/2 ml et TRANXENE 50 mg/2,5 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral)**

- crise d'angoisse paroxystique,
- crise d'agitation,
- prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique :
  - Prévention du delirium tremens ainsi que prévention et/ou traitement des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible,
  - Traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation.

Ces situations d'urgences neuro-psychiatriques peuvent avoir des conséquences pour le patient et son entourage.

Le chlorazépate dipotassique (TRANXENE) sous forme injectable entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique d'urgence.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu de TRANXENE lyophilisat et solution pour usage parentéral **reste important.**

**d) Prémédication à certaines explorations fonctionnelles (TRANXENE 20 mg/2 ml et TRANXENE 50 mg/2,5 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral)**

Certaines explorations fonctionnelles peuvent être douloureuses et source d'anxiété.

Le chlorazépate dipotassique (TRANXENE) sous forme injectable entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive (dissiper l'appréhension, produire la sédation et ainsi faciliter l'examen).

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

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu de TRANXENE lyophilisat et solution pour usage parentéral **reste faible.**

**e) Tétanos, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation (TRANXENE 50 mg/2,5 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral)**

Le tétanos est une maladie peu fréquente mais grave. Elle entraîne une dégradation très marquée de la qualité de vie du patient et met en jeu son pronostic vital.

Le chlorazépate dipotassique (TRANXENE) sous forme injectable entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu de TRANXENE lyophilisat et solution pour usage parentéral **reste important.**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

**Annexe : Tableaux comparatifs des RCP (rectificatifs du 6 février 2007 et 17 novembre 2009)**

**Tranxène® 20 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (B/5)**

	Libellé précédent	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
<b>4.1 Indications thérapeutiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Urgences neuro-psychiatriques :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o crise d'angoisse paroxystique,</li> <li>o crise d'agitation,</li> <li>o prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.</li> </ul> </li> <li>- Prémédication à certaines explorations fonctionnelles.</li> </ul>	<p><b>Rectificatif du 6 février 2007 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Urgences neuro-psychiatriques :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o crise d'angoisse paroxystique,</li> <li>o crise d'agitation,</li> <li>o prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique :                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prévention du delirium tremens ainsi que prévention et/ou traitement des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible,</li> <li>▪ traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Prémédication à certaines explorations fonctionnelles.</li> </ul>
<b>4.2 Posologies et mode d'administration</b>	<p>RESERVE A L'ADULTE</p> <p><b><u>Dose</u></b></p> <p>Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>┌ Crise d'agitation/crise d'angoisse paroxystique : 20 à 200 mg par jour en IM ou IV puis relais par des formes orales si nécessaire.</li> <li>┌ Prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : 50 à 100 mg par jour, diminuer les doses de moitié au bout de 2 ou 3 jours, vers le 5<sup>e</sup> jour passer à la voie orale.</li> <li>┌ Prémédication à certaines explorations fonctionnelles : 20 à 50 mg par jour en IM ou en IV, un quart d'heure à une demi-heure avant l'examen.</li> </ul> <p>Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique : il est recommandé de réduire la posologie, de moitié par exemple.</p>	<p><b>Rectificatif du 6 février 2007 :</b></p> <p>RESERVE A L'ADULTE</p> <p><b><u>Dose</u></b></p> <p>Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>┌ Crise d'agitation/crise d'angoisse paroxystique : 20 à 200 mg par jour en IM ou IV puis relais par des formes orales si nécessaire.</li> <li>┌ Prévention du delirium tremens ainsi que prévention et/ou traitement des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible : 50 à 100 mg sur 24 heures, si possible à la seringue électrique. Une surveillance clinique attentive est nécessaire.</li> <li>┌ Traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation : 50 à 100 mg toutes les 3 ou 4 heures, sans dépasser la dose journalière de 800 mg. Une surveillance en continu des paramètres vitaux, de la fonction respiratoire et du niveau de conscience est indispensable. En fonction de la réponse clinique, dès que possible diminuer les doses et passer à la voie</li> </ul>

		<p>orale.</p> <p>Prémédication à certaines explorations fonctionnelles : 20 à 50 mg par jour en IM ou en IV, un quart d'heure à une demi-heure avant l'examen.</p> <p>Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique : il est recommandé de réduire la posologie initiale, de moitié par exemple.</p>
--	--	--

**Tranxène® 50 mg/2,5 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (B/5)**

	Libellé précédent	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
4.1 Indications thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Urgences neuro-psychiatriques : <ul style="list-style-type: none"> <li>o crise d'angoisse paroxystique,</li> <li>o crise d'agitation,</li> <li>o prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.</li> </ul> </li> <li>- Prémédication à certaines explorations fonctionnelles.</li> </ul>	<p><b>Rectificatif du 6 février 2007 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Urgences neuro-psychiatriques : <ul style="list-style-type: none"> <li>o crise d'angoisse paroxystique,</li> <li>o crise d'agitation,</li> <li>o prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prévention du delirium tremens ainsi que prévention et/ou traitement des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible,</li> <li>▪ traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Prémédication à certaines explorations fonctionnelles.</li> </ul> <p><b>Rectificatif du 17 novembre 2009 avec l'ajout de l'indication suivante :</b>  « Tétanos, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation. »</p>

<p><b>4.2 Posologies et mode d'administration</b></p>	<p>RESERVE A L'ADULTE</p> <p><b><u>Dose</u></b></p> <p>Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crise d'agitation/crise d'angoisse paroxystique : 20 à 200 mg par jour en IM ou IV puis relais par des formes orales si nécessaire.</li> <li>- Prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : 50 à 100 mg par jour, diminuer les doses de moitié au bout de 2 ou 3 jours, vers le 5<sup>e</sup> jour passer à la voie orale.</li> <li>- Prémédication à certaines explorations fonctionnelles : 20 à 50 mg par jour en IM ou en IV, un quart d'heure à une demi-heure avant l'examen.</li> </ul> <p>Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique : il est recommandé de réduire la posologie, de moitié par exemple.</p>	<p><b><u>Rectificatif du 6 février 2007 :</u></b></p> <p>RESERVE A L'ADULTE</p> <p><b><u>Dose</u></b></p> <p>Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crise d'agitation/crise d'angoisse paroxystique : 20 à 200 mg par jour en IM ou IV puis relais par des formes orales si nécessaire.</li> <li>- Prévention du delirium tremens ainsi que prévention et/ou traitement des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible : 50 à 100 mg sur 24 heures, si possible à la seringue électrique. Une surveillance clinique attentive est nécessaire.</li> <li>- Traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation : 50 à 100 mg toutes les 3 ou 4 heures, sans dépasser la dose journalière de 800 mg. Une surveillance en continu des paramètres vitaux, de la fonction respiratoire et du niveau de conscience est indispensable. En fonction de la réponse clinique, dès que possible diminuer les doses et passer à la voie orale.</li> <li>- Prémédication à certaines explorations fonctionnelles : 20 à 50 mg par jour en IM ou en IV, un quart d'heure à une demi-heure avant l'examen.</li> </ul> <p>Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique : il est recommandé de réduire la posologie initiale, de moitié par exemple.</p> <p><b><u>Rectificatif du 17 novembre 2009 avec l'ajout de la mention suivante dans le paragraphe « Dose » :</u></b></p> <p>« Tétanos :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tétanos bénins non trachéotomisés : 120 à 500 mg par jour en perfusion IV,</li> <li>- tétanos graves trachéotomisés avec ventilation assistée : 500 à 2 000 mg par jour en perfusion IV. »</li> </ul>
---	---	--