



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 octobre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2006 (JO du 8 février 2008)

RIVOTRIL 2,5 mg/ml, solution buvable en gouttes

Flacon de 20 ml (CIP : 317 052-4)

RIVOTRIL 1 mg/1 ml, solution à diluer injectable en ampoule

B/6 (CIP : 344 282-7)

Renouvellement conjoint de la spécialité :

RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable

B/28 (CIP : 381 649-8)

Laboratoires ROCHE

Clonazépam

Liste I

Durée de prescription limitée à 12 semaines

Code ATC : N03AE01 (Antiépileptique, benzodiazépine)

Date de l'AMM (nationale) :

RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable : 27 janvier 1976 (validée le 9 février 1995)

RIVOTRIL 2,5 mg/ml, solution buvable en goutte : 22 mai 1974 (validée le 1^{er} décembre 1986)

RIVOTRIL 1 mg/1 ml, solution à diluer injectable en ampoule : 17 décembre 1975 (validée le 21 février 1995)

Date des rectificatifs d'AMM depuis l'avis de la CT du 18 octobre 2006 : 26/11/2007 (nouvelle taille de conditionnement de RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable en B/28)

Un arrêté du 12 octobre 2010 (JO du 19 octobre 2010) a limité à 12 semaines la durée maximale de prescription du RIVOTRIL 2 mg, comprimé et 2,5 mg/ml, solution buvable. (rectificatif d'AMM du 7 mars 2011).

En raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné, les médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale sont désormais soumis à des conditions particulières de prescription et de délivrance relevant de la réglementation des stupéfiants par arrêté du 24 août 2011 (JO du 6 septembre 2011). Une mesure qui ne s'applique pas aux prescriptions exécutées au cours d'une hospitalisation.

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

Indication thérapeutique :

RIVOTRIL 1 mg/1 ml solution à diluer injectable en ampoule

- « Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant. »

RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable

« Dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit 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. »

RIVOTRIL 2,5 mg/ml solution buvable en gouttes

« Dans le traitement de l'épilepsie chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit 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. »

Posologie : cf. RCP.

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mai 2011), ces spécialités ont fait l'objet de 1 376 000 prescriptions, dont 75% pour RIVOTRIL 2,5 mg, solution buvable et 24% pour RIVOTRIL 2 mg, comprimé.. La posologie moyenne est de 9,4 comprimés. L'épilepsie représente 3 à 10% des prescriptions des formes orales. Ces spécialités ont été majoritairement prescrites hors AMM : notamment dans "dorsalgies", "autres affections des tissu mous", "troubles du sommeil", "autres troubles anxieux", et "épisodes dépressifs".

Le RIVOTRIL fait l'objet d'une enquête officielle d'addictovigilance depuis 2006. Les résultats, présentés à la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP) en 2006 puis en 2007 avaient montré une forte proportion de la prescription en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), un usage détourné chez des toxicomanes et un usage à des fins de soumission chimique.

Sur proposition de la CNSP, un plan national de gestion des risques (PGR) avait alors été mis en place, comprenant notamment :

- la réduction de la taille du conditionnement des comprimés (de 40 à 28 comprimés, mis sur le marché en juin 2008) ;
- la mise à disposition d'un modèle unitaire hospitalier (août 2008) ;
- la modification de la galénique de la solution buvable, afin de limiter le risque de soumission chimique. (en cours)

Une actualisation des données de l'enquête officielle a été présentée lors de la CNSP du 18 février 2010. Les données issues des différentes enquêtes des CEIP et de l'analyse de la base de données de l'Assurance Maladie en région PACA-Corse avaient confirmé l'existence de l'usage détourné du RIVOTRIL. Par ailleurs, ces enquêtes avaient montré que le clonazépam restait en grande majorité prescrit en dehors des indications de l'AMM.

La CNSP avait alors proposé une limitation de la durée de prescription à 12 semaines comme le prévoit l'article R.5132-21 du Code de la Santé Publique. Cette décision est entrée en application par l'arrêté du 12 octobre 2010.

La prescription des spécialités à base de clonazépam sur ordonnance sécurisée n'avait en revanche pas été souhaitée par la CNSP en raison de la crainte d'un report sur d'autres benzodiazépines.

En février 2011, le CNSP a jugé que les données actualisées du réseau d'addictovigilance français concernant l'abus, le détournement d'usage, la dépendance, le trafic, notamment

vers les pays du Maghreb, et l'usage hors-AMM du RIVOTRIL confortaient la nécessité de mettre en place des mesures supplémentaires.

Le 9 juin 2011, la Commission d'AMM a donné un avis favorable à la prescription systématique des spécialités à base de clonazépam administrées par voie orale et injectable sur ordonnance sécurisée et à la limitation de la prescription initiale aux neurologues et pédiatres.

Analyse des données disponibles

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données d'efficacité.

Les derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrent la période du 1^{er} juillet 2004 au 31 décembre 2010.

Les données acquises de la science^{1,2,3,4,5} sur l'épilepsie et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu attribué au produit par la Commission de la transparence dans l'avis du 18 octobre 2006.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Les crises épileptiques sont des symptômes liés à des affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.

Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de RIVOTRIL 1 mg/1 ml injectable est important. Le rapport efficacité/effets indésirables de RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable et de RIVOTRIL 2,5 mg/ml solution buvable est modeste.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu par RIVOTRIL 1 mg/1 ml solution à diluer injectable en ampoules et de RIVOTRIL 2,5 mg/ml solution buvable en gouttes **reste important** dans les indications de l'AMM.

Le service médical rendu par RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable **reste important chez l'enfant et modéré chez l'adulte**, dans les indications de l'AMM.

Recommandations de la Commission de la transparence

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 : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

¹ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 20, October 2004.

² Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Mars 2004. ANAES, FFN et LFCE.

³ HAS - ALD - Guide médecin. Epilepsies graves, juillet 2007.

⁴ Glauser T, Ben-Menachem E et al. International League Against Epilepsy Treatment Guidelines : Evidence-based analysis of anti-epileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes, *Epilepsia*, 2006 ; 47:1094-1120.

⁵ Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy : Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards. Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. J. A. French, A. M. Kanner, J. Bautista, et al. *Neurology* 2004;62;1252-60.