

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 septembre 2016

Date d'examen par la Commission : 22 juin 2016

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 6 juillet 2016
a fait l'objet d'une audition le 21 septembre 2016.*

clobazam

LIKOZAM 1 mg/mL, suspension buvable

B/ 1 flacon de 150 mL (CIP : 34009 300 162 8 2)

LIKOZAM 2 mg/mL, suspension buvable

B/ 1 flacon de 150 mL (CIP : 34009 300 162 9 9)

Laboratoire ADVICENNE

Code ATC	N05BA09 (dérivé de la benzodiazépine)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« LIKOZAM est une 1,5-benzodiazépine indiquée chez l'adulte pour le traitement symptomatique à court terme (2-4 semaines) de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable. Dans le traitement des états d'anxiété associés à des troubles affectifs, LIKOZAM doit être utilisé en association avec des traitements adéquats pour le trouble sous-jacent. Chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques, l'utilisation de benzodiazépines n'est recommandée que pour la prise en charge des symptômes à court terme de l'excitation et de l'agitation. Les benzodiazépines ne possèdent pas de propriétés antipsychotiques. Likozam peut être utilisé en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace: traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques / cloniques, crises myocloniques, crises d'absence). »</p>

SMR	<p>Important dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le traitement symptomatique à court terme (2-4 semaines) de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable, y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs. - le traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée, en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives. <p>Insuffisant dans le traitement symptomatique à court terme de l'excitation et de l'agitation chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques pour une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ASMR	<p><u>Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs)</u></p> <p>Compte tenu de l'absence de comparaison d'efficacité entre le clobazam sous forme de comprimés et le clobazam sous sa forme en suspension buvable, LIKOZAM n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités URBANYL, clobazam en comprimés, dans le traitement symptomatique à court terme de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable, y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs.</p> <p><u>Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques</u> Sans objet.</p> <p><u>Epilepsie pharmaco-résistante</u></p> <p>La commission de la Transparence reconnaît l'intérêt de la forme en suspension buvable du clobazam, particulièrement chez les patients pour qui la forme en comprimés n'est pas adaptée ainsi que chez les enfants âgés de 6 ans ou moins.</p> <p>Cependant, compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de comparaison d'efficacité entre le clobazam sous forme de comprimés et le clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, - l'absence de données d'efficacité du clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'enfant de plus de 2 ans à 6 ans, <p>LIKOZAM, en association avec un autre traitement antiépileptique n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, qui comprend notamment le clobazam sous forme de comprimés au-delà de 6 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs)</u></p> <p>La prescription de benzodiazépines anxiolytiques telles que le clobazam doit s'inscrire dans une stratégie à court terme, soit dans un contexte de crise aiguë d'angoisse, 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.</p> <p><u>Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques</u></p> <p>En l'absence de données disponibles, la Commission ne peut se prononcer sur la place du clobazam dans la stratégie de prise en charge des états d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et les autres troubles psychotiques.</p> <p><u>Epilepsie pharmaco-résistante</u></p> <p>Le clobazam en suspension buvable, en association avec un autre antiépileptique, est une alternative thérapeutique dans le traitement de tous les types d'épilepsie en cas d'échec de deux monothérapies consécutives, chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 10 février 2016 AMM hybride (Article 10.3 de la Directive Européenne 2001/83/C) ATU de cohorte accordée le 3 avril 2014 pour la spécialité LIKOZAM 1 mg/mL
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 N Système nerveux N05 Psycholeptiques N05B Anxiolytiques N05BA Dérivés de la benzodiazépine N05BA09 clobazam

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités LIKOZAM, à base de clobazam, sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités.

Le laboratoire ne sollicite l'inscription que dans le traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire, et de tous les types d'épilepsie généralisée, en association avec un autre traitement antiépileptique, chez les adultes ou les enfants de plus de deux ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace.

Néanmoins, en application de l'article R.163-18 du Code de la Sécurité Sociale, la commission de la Transparence doit évaluer le SMR et l'ASMR de LIKOZAM dans chacune de ses indications de l'AMM, qui comprennent également le traitement des manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs), ainsi que la prise en charge des symptômes à court terme de l'excitation et de l'agitation chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques.

Les spécialités LIKOZAM sont des nouvelles formulations en suspension buvable à base de clobazam. Il s'agit d'un médicament hybride¹ dont le médicament de référence est FRISIUM comprimés dosés à 10 et 20 mg. Les spécialités FRISIUM sont les spécialités à base de clobazam commercialisées en Angleterre et correspondent aux spécialités URBANYL ayant l'AMM en France. Toutefois, l'AMM de FRISIUM et donc celle de LIKOZAM diffère de celle d'URBANYL pour certaines indications. De plus, l'AMM de LIKOZAM a subi une variation avec l'extension de l'indication dans l'épilepsie à la population pédiatrique de plus de 2 ans. La comparaison des AMM de ces produits est disponible en annexe de ce document.

Au total, à la différence d'URBANYL, l'AMM de LIKOZAM :

- comprend, en plus des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, la prise en charge des symptômes à court terme de l'excitation et de l'agitation chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques ;
- étend l'indication de LIKOZAM en tant que traitement antiépileptique en association, à la population pédiatrique des enfants de plus de 2 ans à 6 ans ;
- ne comprend pas la prévention et le traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Pour rappel, la Commission a considéré que le SMR des spécialités URBANYL restait important dans toutes ses indications de l'AMM (voir annexe), dans ses avis de renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de réévaluation du SMR, datant tous deux du 20 mai 2015.

La spécialité LIKOZAM 1 mg/ml a fait l'objet d'une ATU de cohorte accordée le 3 avril 2014, dans l'indication du traitement des épilepsies partielles simples ou complexes et des épilepsies généralisées résistantes, lorsque les autres associations appropriées se sont révélées inefficaces ou mal tolérées, chez l'enfant, ainsi que chez l'adulte ayant des difficultés de déglutition, en association avec un autre traitement antiépileptique. A la date du 11 juin 2016, 129 patients ont été inclus dans cette cohorte.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« LIKOZAM est une 1,5-benzodiazépine indiquée chez l'adulte pour le traitement symptomatique à court terme (2-4 semaines) de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable.

Dans le traitement des états d'anxiété associés à des troubles affectifs, LIKOZAM doit être utilisé en association avec des traitements adéquats pour le trouble sous-jacent.

Chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques, l'utilisation de benzodiazépines n'est recommandée que pour la prise en charge des symptômes à court terme de l'excitation et de l'agitation. Les benzodiazépines ne possèdent pas de propriétés antipsychotiques.

Likozam peut être utilisé en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace: traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques / cloniques, crises myocloniques, crises d'absence). »

04 POSOLOGIE

« **Posologie**

Si de faibles doses sont requises, la présentation à 1 mg/ml est la plus appropriée. Si de fortes doses sont requises, la forme à 2 mg/ml est la présentation la plus appropriée.

Traitement de l'anxiété

Adultes

La dose anxiolytique habituelle pour les adultes est de 20 à 30 mg par jour en doses fractionnées ou en une seule dose administrée au coucher. Des doses allant jusqu'à 60 mg par jour ont été utilisées dans le traitement de patients adultes atteints d'anxiété sévère.

La plus faible dose qui permet de contrôler les symptômes doit être utilisée. Après amélioration des symptômes, la dose peut être réduite.

LIKOZAM ne doit pas être utilisé pendant plus de 4 semaines. L'utilisation chronique à long terme comme anxiolytique n'est pas recommandée. Dans certains cas, une extension au-delà de la période maximale de traitement peut être nécessaire ; le traitement ne doit pas être prolongé sans une ré-évaluation de l'état du patient par un spécialiste. Il est fortement recommandé d'éviter des périodes prolongées de traitement ininterrompu, car elles peuvent entraîner une dépendance. Le traitement doit toujours être arrêté progressivement. La période de diminution des doses peut être plus longue chez les patients qui ont pris LIKOZAM pendant une longue période.

Personnes âgées

Pour traiter l'anxiété chez les personnes âgées qui sont plus sensibles aux effets des agents psychoactifs, des doses de 10-20 mg par jour peuvent être utilisées. Le traitement nécessite des doses initiales faibles et une augmentation graduelle de la dose sous observation attentive.

Traitement de l'épilepsie, en association avec un ou plusieurs autres antiépileptiques

Adultes

Dans l'épilepsie, une dose initiale de 20 à 30 mg/jour est recommandée, en augmentant le cas échéant jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

Sujets âgés

Le traitement doit être instauré à faibles doses et l'augmentation des doses doit être progressive, sous surveillance médicale attentive.

Patients pédiatriques de plus de 2 ans

Les doses de Likozam doivent être adaptées individuellement. Elles peuvent être prises en une fois ou fractionnées en 2 à 3 prises par jour, en conservant la même dose totale.

Le patient doit être réévalué après une période ne dépassant pas 4 semaines, puis régulièrement toutes les 4 semaines afin de décider de la nécessité de poursuivre le traitement. Si un phénomène de tolérance pharmacologique apparaît, il peut être bénéfique de suspendre le traitement pour le reprendre ensuite à faible dose. En cas d'arrêt, un arrêt brutal du traitement pouvant augmenter le risque de phénomène de sevrage ou de phénomène de rebond, il est recommandé de diminuer progressivement la dose (y compris chez les patients qui répondent mal au traitement).

Lorsqu'il est prescrit à des enfants, le traitement doit être instauré avec des doses initiales faibles qui seront progressivement augmentées sous surveillance médicale attentive. Le clobazam est généralement instauré à faible dose, souvent 5 mg/j ou de 0,1 mg/kg/j pour les patients plus jeunes, puis la dose est augmentée progressivement par palier de 0,1 à 0,2 mg/kg/j à intervalles de 7 jours, jusqu'à l'obtention d'une dose minimale efficace ou l'apparition d'effets secondaires. Des études ont suggéré qu'une titration lente contribue à éviter les effets indésirables et que lorsque des effets secondaires surviennent, ils peuvent être réduits ou éliminés en diminuant la dose.

Le schéma de titration présenté ci-après a été proposé dans la littérature afin de tenir compte de la grande variabilité du métabolisme liée à la maturation du système P450, en particulier en présence d'inducteurs et d'inhibiteurs, et doit être utilisé avec une augmentation de la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg chaque semaine jusqu'à la dose cible.

Une dose d'entretien de 0,3 à 1 mg/kg de poids corporel par jour est habituellement suffisante.

La suspension buvable est particulièrement recommandée pour les enfants et les adultes ayant des difficultés à avaler, car elle permet un dosage sûr et précis.

Likozam ne doit pas être utilisé comme traitement antiépileptique chez les enfants de 6 mois à 2 ans, sauf dans des situations exceptionnelles, lorsqu'il existe une indication manifeste. La dose initiale dans ces indications exceptionnelles doit être la plus faible (0,1 mg/kg/j) et la plus grande prudence s'impose pour la titration, qui ne doit pas dépasser 0,1 mg/kg/j car, dans cette population, les voies de métabolisation du clobazam risquent de ne pas être entièrement développées. À ce jour, aucune recommandation posologique précise ne peut être émise pour cette population.

Insuffisance hépatique et rénale

Le traitement nécessite des doses initiales faibles et une augmentation graduelle de la dose sous observation attentive.

Mode d'administration

Voie orale uniquement.

Une fois que la dose efficace de clobazam a été atteinte, les patients doivent maintenir leur traitement; la prudence s'impose en cas de changement entre différentes formulations. (Voir rubrique 4.4 du RCP - Passage d'une formulation à une autre).

Ce produit peut se sédimenter pendant le stockage. Bien agiter le flacon avant emploi.
LIKOZAM peut être pris avec ou sans aliments. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

05.1 Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs)

Deux situations de manifestations anxieuses ont été identifiées dans le cadre de la réévaluation des benzodiazépines dans l'indication de l'anxiété sévère et/ou invalidante chez l'adulte : les manifestations anxieuses liées à un trouble anxieux, et celles liées à un trouble de l'adaptation¹.

Les troubles anxieux sont évoqués devant une anxiété pathologique (c'est-à-dire intense, inadaptée, hors de proportion avec ses causes et/ou entraînant un handicap social ou professionnel) d'évolution chronique. Selon la classification DSM V (Diagnostic and Statistical Manual), ils regroupent plusieurs entités cliniques incluant le trouble anxieux généralisé (TAG), le trouble panique (avec ou sans agoraphobie), trouble de l'anxiété sociale (TAS) ou phobie sociale, trouble obsessionnel compulsif (TOC), état de stress post-traumatique (ESPT). Des troubles de l'humeur peuvent être associés à ces manifestations et sont à rechercher.

Les troubles de l'adaptation correspondent à un ensemble de syndromes de réponse au stress qui se développent après un événement de vie difficile. Ils sont classés par sous-type en fonction des symptômes prédominants (humeur dépressive, anxiété, perturbation des conduites).

Des prises en charge non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivo-comportementales sont généralement recommandées en première intention.

Un traitement à court terme par benzodiazépine peut trouver sa place, soit dans un contexte de crise aiguë d'angoisse, soit en seconde intention dans les troubles anxieux ou les troubles de l'adaptation.

En France, le besoin thérapeutique est partiellement couvert par 11 benzodiazépines par voie orale qui sont prises en charge dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidante.

05.2 Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques

L'état d'agitation est un trouble du comportement psychomoteur caractérisé par une hyperactivité motrice associée à une perte de contrôle des actes, de la parole et de la pensée². Les maladies psychiatriques (épisode maniaque, schizophrénie, bouffée délirante, attaque de panique...) en sont les plus fréquemment à l'origine.

La prise en charge doit être rapide afin de prévenir l'escalade vers la violence et le passage à l'acte auto ou hétéro-agressif. Elle repose en premier lieu sur l'approche relationnelle (installation dans un lieu calme, invitation à la verbalisation). Le recours à un traitement médicamenteux ne doit intervenir qu'en cas d'échec de la prise en charge relationnelle. Les médicaments utilisés sont principalement les antipsychotiques injectables par voie intramusculaire, et/ou les benzodiazépines par voie orale ou intramusculaire.

¹ Avis de la commission de la Transparence du 20 mai 2015 de réévaluation du SMR des benzodiazépines anxiolytiques à la demande de la Commission.

² ANAES. Conférence de Consensus : « L'agitation en urgence (petit enfant excepté) ». JEUR,2003;16:58-64.

Les benzodiazépines ne disposent toutefois pas de l'AMM dans cette indication. Peu d'études randomisées ont évalué l'efficacité et la tolérance de ces produits dans le traitement des états d'agitation^{3,4}. Leur utilisation repose principalement sur des bases empiriques.

05.3 Epilepsie pharmaco-résistante

L'épilepsie se caractérise par la survenue de crises d'épilepsie spontanées. La prévalence de l'épilepsie est de 0,6 à 0,7 % de la population en France et dans 75 % des cas, la maladie s'est installée avant 18 ans⁵. La maladie et les comorbidités fréquemment associées peuvent entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Les crises d'épilepsie prolongées ou fréquentes et les états de mal épileptique peuvent compliquer l'évolution et menacer la vie.

On distingue les crises partielles des crises généralisées. Les crises partielles impliquent initialement une région limitée du cerveau. Elles sont dites simples ou complexes selon la présence ou non d'une perte de conscience. Les crises partielles peuvent se généraliser lorsqu'elles s'étendent à d'autres régions du cerveau. Les crises généralisées d'emblée sont sous-tendues par un réseau bilatéral cortico-sous-cortical. Elles peuvent être de différents types : absence, myoclonique, clonique, tonico-clonique, tonique ou atonique. La classification des épilepsies et syndromes épileptiques de l'ILAE (*International League Against Epilepsy*) a récemment un peu modifié la terminologie⁶.

Epilepsie précoce^{2,3}

Il existe de nombreuses pathologies se traduisant par des symptômes épileptiques et se manifestant très tôt. Ainsi, le syndrome de West touche le nourrisson avant un an. Il associe des spasmes à divers troubles du développement psychomoteur. Le syndrome de Lennox-Gastaut se déclare entre 2 et 6 ans, avec entre autres des absences atypiques et des crises toniques. Le syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson) apparaît dans les premiers mois de l'existence. Plusieurs gènes impliqués dans des formes rares de syndromes épileptiques débutant dans l'enfance ont été identifiés. Mais dans la plupart des cas l'origine et le mécanisme exact des troubles restent inconnus. La répétition des crises chez l'enfant est associée à des séquelles neurologiques, motrices et cognitives.

Prise en charge

Le traitement des épilepsies est, dans la grande majorité des cas, médicamenteux.

Lors de la prescription d'un antiépileptique, le type d'épilepsie et surtout le type de crises, les comorbidités, les traitements associés, le désir de contraception ou de grossesse chez la femme en âge de procréer sont pris en compte.

Il est recommandé d'avoir recours en première intention à une monothérapie à doses progressives pour éviter les effets indésirables de début de traitement (troubles digestifs et somnolence). En cas de besoin, cette monothérapie sera augmentée progressivement jusqu'à la posologie maximale tolérée. 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. L'utilisation d'une trithérapie ou d'une quadrithérapie doit être strictement réservée

³ Dold M, Li C, Tardy M, Khorsand V and al. Benzodiazepines for schizophrenia (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art.No: CD006391.

⁴ NICE. Violence: the short-term management of disturbed/violent behaviour in in-patient psychiatric settings and emergency departments. Clinical Guideline 25. 2005. www.nice.org.uk

⁵ INSERM (Unité 1106 "Institut de neurosciences des systèmes"), Chauvel P. Epilepsie. Dossier d'information. 2012. Site Inserm : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/epilepsie>. [accédé le 28/04/2016].

⁶ Berg AT et col. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676-85.

aux cas les plus graves. L'épilepsie et son traitement doivent être réévalués, en centre spécialisé, en cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies.

Les patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante, dont la qualité de vie peut être fortement altérée, justifient une prise en charge à la fois médicale et médico-sociale.

Le besoin de nouveaux antiépileptiques est toujours d'actualité malgré un arsenal thérapeutique déjà très fourni. En effet, on estime à environ 20 à 30 % la fréquence actuelle des épilepsies pharmaco-résistantes^{7,8}. C'est particulièrement le cas dans les épilepsies partielles, bien que leur taux actuel de pharmaco-résistance ne soit pas exactement connu. L'épilepsie pharmaco-résistante aboutit à un sur-risque de décès.

La plupart des antiépileptiques adjuvants pour l'épilepsie partielle récents n'ont pas démontré une supériorité en matière d'efficacité par rapports aux antiépileptiques plus anciens. Même si le profil de tolérance des nouveaux antiépileptiques est globalement meilleur, ceci n'a pas eu d'impact sur les taux d'arrêt du traitement quelle qu'en soit la cause. Par ailleurs, de nouveaux effets indésirables graves, bien que rares, ont été signalés avec les nouveaux antiépileptiques.

Au total, le besoin de nouveaux traitements des épilepsies est persistant en première, deuxième intention ou plus, pour réduire ou arrêter les crises des cas résistants au prix d'effets secondaires maîtrisés.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Anxiété sévère et invalidante, y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs

De par la procédure hybride, le comparateur pertinent de LIKOZAM dans l'indication de l'anxiété sévère et invalidante chez l'adulte est le clobazam sous sa forme en comprimés, à savoir URBANYL.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
URBANYL Comprimés (clobazam) <i>Sanofi-Aventis</i>	Chez l'adulte: traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.	20/05/2015 (RI)	Important	--	OUI

6.1.2 Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et les autres troubles psychotiques

En cas d'échec de l'approche relationnelle, les antipsychotiques et/ou benzodiazépines sont utilisés en pratique courante. Les seuls produits à avoir une AMM chez l'adulte dans le traitement des états d'agitation au cours des états psychotiques sont des antipsychotiques administrés par voie intramusculaire, ou inhalés.

⁷ Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC, Adult Epilepsy. Lancet 2006; 367; 1087-1100.

⁸ Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs, challenges, incentives and recent advantages. Neurology, 2007; 6; 793-804

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
ABILIFY Solution injectable IM (aripiprazole) Otsuka Pharmaceuticals	Abilify solution injectable est indiqué pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients adultes schizophrènes ou présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.	20 fév. 2008 Inscription	Important	ASMR V par rapport à HALDOL injectable	OUI
HALDOL Solution injectable IM (Halopéridol) Janssen-Cilag	Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).	7 nov. 2012 RI	Important	-	OUI
ZYPREXA Solution injectable IM (olanzapine) Eli Lilly Nederland	Contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes	19 déc. 2001 Inscription	Important	-	OUI
LOXAPAC Solution injectable IM (loxapine) Eisai SAS	à partir de 15 ans dans le traitement de: Etat d'agitation, d'agressivité et anxiété associée à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité.	21 mai 2003	Important	-	65%
ADASUVE poudre pour inhalation (loxapine) Bioprojet Pharma	Contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Les patients doivent recevoir un traitement régulier immédiatement après le contrôle des symptômes d'agitation aiguë.	28/05/2014 Inscription	Important	ASMR V dans la prise en charge	65%

6.1.3 Epilepsie pharmaco-résistante

De par la procédure hybride, le comparateur pertinent de LIKOZAM dans l'indication de l'épilepsie est le clobazam sous sa forme en comprimés, à savoir URBANYL.

Toutefois, URBANYL est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Chez l'enfant âgé de 2 à 6 ans, les spécialités RIVOTRIL ont une indication similaire à celle de LIKOZAM.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans					
URBANYL Comprimés (clobazam) Sanofi-Aventis	En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans : • 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.	20/05/2015 (RI)	Important	--	OUI
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans					
RIVOTRIL Comprimé (adulte/enfant) Sol. buvable (enfant) (clonazépam) Roche	Traitement de l'épilepsie, 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.	19/10/2011	Important (enfant) Modéré (adulte)	--	OUI

06.2 Autres technologies de santé

6.2.1 Anxiété sévère et invalidante, y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs

Dans le traitement de l'anxiété sévère et/ou invalidante, les techniques psychothérapeutiques sont recommandées, antérieurement ou en association à un traitement anxiolytique pharmacologique.

6.2.2 Epilepsie pharmaco-résistante

Dans certains cas d'épilepsies graves résistantes, un traitement chirurgical de l'épilepsie peut parfois être proposé. Le choix de réaliser une chirurgie est souvent conditionné à un échec à plusieurs traitements.

La stimulation du nerf vague est un traitement adjuvant indiquée chez l'enfant ou l'adulte atteint d'une épilepsie avérée, invalidante et pharmaco-résistante pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical par exérèse focale n'a pas été retenue.

Le régime cétogène est aussi un traitement adjuvant utile dans les épilepsies résistantes chez l'enfant. Le principe du régime cétogène, à très haute teneur en lipides et très pauvre en glucides et protéines, est de reproduire les modifications biochimiques induites par le jeûne prolongé et qui semblent impliquées dans le traitement des épilepsies rebelles.

► Conclusion

Les comparateurs médicamenteux cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les spécialités LIKOZAM ont obtenu l'AMM au Royaume-Uni, à Malte, en Allemagne et en Irlande sous le nom de « PERIZAM ». Elles sont prises en charge à 100% en Angleterre.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

S'agissant d'un médicament hybride, l'évaluation de l'efficacité et la tolérance de LIKOZAM dans les indications de l'AMM qui sont communes à URBANYL, repose sur les données bibliographiques disponibles pour le clobazam. Le laboratoire n'a réalisé aucune étude clinique d'efficacité et de tolérance mais une étude de bioéquivalence décrite ci-après.

Parmi les données fournies par le laboratoire dans l'indication de l'épilepsie pharmaco-résistante, chez l'enfant de plus de deux ans, seules les données de deux études publiées ayant inclus des patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut ont été retenues, en raison de leur pertinence : l'étude de dose de phase II OV-1002 et l'étude de phase III OV-1012 versus placebo ; les patients de ces deux études ont ensuite été inclus dans l'étude de suivi OV-1004.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de bioéquivalence de phase I

Dans cette étude, la bioéquivalence était établie si les intervalles de confiance à 90% ($IC_{90\%}$) des ratios des paramètres pharmacocinétiques (critère principal : AUC_{0-t}) mesurés après une administration de clobazam 10 mg en suspension buvable, et de clobazam 10 mg en comprimé, étaient compris entre 80% et 125%.

Un total de 28 volontaires a été inclus dans l'étude, dont 24 ont été randomisés et traités. La bioéquivalence entre les deux formes pharmaceutiques de clobazam a été démontrée sur les AUC₀₋₇₂, avec un rapport de 98,8% (IC_{90%} [97,4;100,3]). En revanche, le rapport des C_{max} a été de 117,7%, avec un IC_{90%} plus large que l'intervalle admis pour démontrer la bioéquivalence (IC_{90%} [107,5 ; 128,9]), suggérant une absorption légèrement plus rapide (cf. RCP).

8.1.2 Etudes dans l'indication de l'épilepsie pharmaco-résistante

8.1.2.1 Etude de dose de phase II : OV-1002⁹

L'étude OV-1102 est une étude de phase II randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du clobazam à la dose de 0,25 mg/kg/j (maximum 10 mg/j) et à la dose de 1 mg/kg/j (maximum 40 mg/j), en association au traitement antiépileptique, chez des patients ayant un syndrome de Lennox-Gastaut (SLG).

Méthodes

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge < 11 ans au moment du diagnostic de SLG,
- poids ≥ 12,5 kg,
- ≥ 1 type de crise généralisée au cours des 6 derniers mois,
- ≥ 2 crises avec chute par semaine dans les 4 semaines précédentes,
- 1 à 3 traitements antiépileptiques reçus (y compris stimulation du nerf vague et régime cétogène) à dose stable depuis au moins 4 semaines.

Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des deux doses de clobazam (0,25 mg/kg/j (maximum 10 mg/j) et 1 mg/kg/j (maximum 40 mg/j)), durant une période de titration de 3 semaines, suivie d'une période de traitement, à dose stable, de 4 semaines. A l'issue de l'étude, les patients avaient la possibilité de poursuivre le traitement, en ouvert, dans le cadre de l'étude OV-1004.

Résultats

Au total, 68 patients dont 42 de sexe masculin, âgés de 2 à 26 ans (médiane 7,4 ans) ont été randomisés et traités : 32 patients ont reçu la dose de 0,25 mg/kg/j et 36 la dose de 1 mg/kg/j. Dix patients ont arrêté prématurément l'étude dont 6 recevant la dose de 1 mg/kg/j, principalement en raison d'événements indésirables.

Le nombre moyen de crises hebdomadaires avec chute après 4 semaines de traitement à dose stable a été de 91 (±122) dans le groupe recevant la dose de 0,25 mg/kg/j et de 32 (±57) dans le groupe recevant la dose de 1 mg/kg/j. Ce nombre était initialement de 141 (±188) et de 207 (±229) dans chacun des groupes respectivement, au cours des 4 semaines précédant la phase de titration. La variation du nombre moyen de crises hebdomadaires (critère de jugement principal) a été significativement plus importante dans le groupe recevant la dose de 1 mg/kg/j (p=0,0001). Ces analyses ont été réalisées sur la population en ITT modifiée (n=61).

La réduction du nombre moyen de crises hebdomadaires avec chute a été d'au moins 75 % pour 8 patients sur 32 recevant la dose de 0,25 mg/kg/j et pour 24 patients sur 36 recevant la dose de 1 mg/kg/j (critère secondaire).

⁹ Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM and al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2009;50:1158-66.

8.1.2.2 Etude de phase III –OV-1102¹⁰

L'étude OV-1102 est une étude de phase III randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de 3 doses de clobazam versus placebo sur la réduction de la fréquence hebdomadaire des crises avec chute subite, et de l'ensemble des crises, après une période de traitement de 12 semaines.

Méthodes

Les critères d'inclusion étaient similaires à ceux de l'étude de phase II OV-1002.

Les patients ont été randomisés en quatre groupes de traitement et traités pendant 12 semaines (après une phase de titration de 3 semaines) par :

- clobazam 0,25 mg/kg/j (maximum 10 mg/jour),
- clobazam 0,5 mg/kg/j (maximum 20 mg/jour),
- clobazam 1 mg/kg/j (maximum 40 mg/jour),
- placebo.

La randomisation a été stratifiée en fonction du poids des patients (12,5 à 30 kg / plus de 30 kg).

A l'issue de l'étude, les patients avaient la possibilité de poursuivre le traitement, en ouvert, dans le cadre de l'étude OV-1004.

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé à partir des résultats de l'étude de phase II OV-1002, sur l'hypothèse d'une réduction de la fréquence hebdomadaire des crises de 36,4% dans le groupe clobazam 0,5 mg/kg/jour et de 10% dans le groupe placebo. Selon l'hypothèse d'un écart-type de 91,6% et d'un seuil de significativité bilatéral de 0,0025, un effectif de 46 patients par groupe de traitement (146 au total) devait permettre de conclure à la supériorité du clobazam par rapport au placebo avec une puissance de 80%.

Résultats

Au total, 238 patients ont été randomisés en quatre groupes : 59 patients ont reçu le placebo, 58 la dose de 0,25 mg/kg/j, 62 la dose de 0,5 mg/kg/j, 59 la dose de 1,0 mg/kg/j.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes. Les patients étaient âgés en moyenne de 12,4 ans et pour la majorité de 2 à 11 ans (61%). Environ 60 % d'entre eux étaient de sexe masculin.

Près d'un quart des patients ont arrêté prématurément l'étude (n=61), le plus fréquemment en raison d'événements indésirables dans les groupes clobazam et d'un manque d'efficacité dans le groupe placebo.

Le nombre moyen de crises hebdomadaires avec chute (critère de jugement principal) a diminué de façon linéaire avec la dose de clobazam ($p < 0,0001$). Ces analyses ont été réalisées sur la population en ITT modifiée (n=217, voir tableau 3).

Les résultats sur cette population suggèrent une augmentation du pourcentage de répondeurs en fonction de la dose de clobazam (tableau 3).

¹⁰ Ng YT, Conry JA, Drummond R and al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 2011;77:1473-81.

Tableau 1. Evolution du nombre de crise hebdomadaires avec chute (critères de jugement). Population en ITT modifiée.

	Placebo n=57	Clobazam 0,25 mg/kg/j n=53	Clobazam 0,50 mg/kg/j n=58	Clobazam 1,0 mg/kg/j n=49	p du test de tendance linéaire
Critère de jugement principal					
Nombre de crises hebdomadaires avec chute à l'inclusion*					
Moyenne (écart-type)	96 (168)	98 (199)	59 (120)	95 (152)	
Médiane	36	29	24	41	
Extrêmes	[2-920]	[1-1077]	[2-798]	[2-856]	
Diminution du nombre moyen de crises avec chute après 12 semaines de traitement (%)	-12,1	-41,2	-49,4	-68,3	p<0,0001
Critère de jugement secondaire					
Pourcentage de patients avec réduction du nombre de crises avec chute d'au moins 75 %	10,5	28,3	37,9	63,3	

* évaluées durant les quatre semaines précédant le début de l'étude.

8.1.2.3 Etude de suivi –OV-1004^{11,12}

Au total, 267 patients issus des études OV-1002 et OV-1012, ont été inclus dans l'étude de suivi OV-1004 et traités par clobazam sans dépasser 2 mg/kg/j, pendant 2 ans (et au-delà pour 207 patients). L'étude s'est déroulée de 2005 à 2012.

Le pourcentage médian de crises avec chutes a diminué de 71,1% à 3 mois et de 91,6% à 24 mois. En raison du nombre important de perdus de vue, les résultats de suivi ultérieurs ne sont pas présentés.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

8.2.1.1 Etude de dose de phase II : OV-1002

Au total, 68 patients ont reçu du clobazam : 32 patients la dose de 0,25 mg/kg/j et 36 la dose de 1 mg/kg/j. Le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable a été de 84% dans le groupe clobazam 0,25 mg/kg/j et 86% dans le groupe 1 mg/kg/j.

Les principaux événements indésirables considérés comme liés au traitement et observés chez au moins 5% des patients étaient : somnolence, léthargie, sédation, hypersialorrhée, constipation, agressivité, hypomanie et insomnie.

La plupart des événements indésirables ont été d'intensité légère (de 44 à 47%) et modérée (de 34% à 36%).

Dix patients (15%) ont rapporté un événement indésirable ayant entraîné l'arrêt de l'étude : convulsions, agressivité, sédation et hypersialorrhée dans le groupe clobazam 0,25 mg/kg/j, et somnolence, chorée, troubles du comportement, encéphalopathie et sédation dans le groupe clobazam 1 mg/kg/j.

¹¹ Ng YT, Conry J, Paolicchi J et al. Long-term safety and efficacy of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome: interim results of an open-label extension study. *Epilepsy Behav* 2012;25:687-94.

¹² Conry JA, Ng YT, Kernitsky L et al. Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years. *Epilepsia* 2014;55:558-67.

Quatre patients ont rapporté au total 5 événements indésirables graves : inhalation sévère, syndrome d'apnée du sommeil, constipation associée à une fièvre. Un patient traité par clobazam à forte dose a eu une détresse respiratoire aiguë liée à une hypertrophie amygdalienne (tonsillar).

8.2.1.2 Etude de phase III –OV-1102

Au total, 238 patients ont reçu au moins une dose de clobazam sur une période de traitement de 15 semaines (dont 3 semaines de titration).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable a été de 67,8 % dans le groupe placebo, et de 72,4 %, 88,7 % et 76,3 % respectivement dans les groupes clobazam 0,25 mg/kg/jour, 0,50 mg/kg/jour et 1,0 mg/kg/jour. Les événements indésirables observés plus fréquemment dans les groupes clobazam (en particulier dans le groupe 1,0 mg/kg/jour) que dans le groupe placebo ont été : somnolence, fièvre, ataxie, léthargie, hypersialorrhée, agressivité et constipation (> 10 %).

Chez 27 patients, un événement indésirable a entraîné l'arrêt du traitement (dont 13 dans le groupe clobazam 1,0 mg/kg/jour) ; les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement chez au moins 2 patients ont été : léthargie, somnolence, agressivité, ataxie, insomnie et fatigue.

Seize patients ont rapporté un événement indésirable grave. Les événements indésirables graves observés chez au moins 2 patients ont été des pneumonies. Aucun décès n'a été observé durant l'étude.

8.2.1.3 Etude de suivi –OV-1004

Au total, 267 patients issus des études OV-1002 et OV-1012, ont été inclus dans l'étude de suivi OV-1004 et ont reçu au moins une dose de clobazam sans dépasser 2 mg/kg/j.

Après une médiane de 3 ans de suivi, environ 60 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable lié au traitement. Les plus fréquemment rapportés ont été des infections des voies respiratoires supérieures (28 %) et de la fièvre (19 %). Les infections des voies respiratoires supérieures et pneumonies sont survenues principalement chez les enfants.

La plupart des événements indésirables rapportés ont été d'intensité légère à modérée.

Dix-huit patients (7 %) ont rapporté un événement indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Près de 43 % des patients ont rapporté un événement indésirable grave ; les plus fréquents ont été des convulsions (11 %), des pneumonies (10 %), des pneumonies d'inhalation (6 %), des états de mal épileptique (4 %), des infections des voies urinaires (3 %) et des déshydratations (2 %).

Dix patients (4 %) sont décédés pendant l'étude ; le décès chez un patient ayant eu des convulsions a été considéré comme possiblement lié au clobazam.

8.2.2 Données issues du RCP et tolérance des benzodiazépines

Par rapport à URBANYL, sous forme de comprimés, le RCP précise que « Chez certains individus prenant LIKOZAM, le médicament atteint des niveaux plasmatiques plus élevés que ceux observés pour la même dose de clobazam prise sous forme de comprimé. Cela peut conduire à un risque accru de dépression respiratoire et de sédation, particulièrement lors du passage à ce médicament à partir de comprimés. Par conséquent, la prudence est de rigueur lors du passage d'une formulation de clobazam à l'autre, car la C_{max} moyenne après administration d'une dose unique de formulation en suspension est supérieure à celle observée pour la formulation en comprimés. »

Les données de tolérance issues du RCP de LIKOZAM ne modifient pas le profil de tolérance connu pour le clobazam et connu pour les benzodiazépines en général.

Les principaux effets indésirables associés à l'usage des benzodiazépines 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 de ces 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 produits¹³.

08.3 Données d'utilisation

L'ANSM a octroyé une ATU de cohorte pour la spécialité LIKOZAM 1 mg/ml, suspension buvable, dans l'indication chez l'enfant, ainsi que chez l'adulte ayant des difficultés de déglutition, en association avec un autre traitement antiépileptique, dans le traitement des épilepsies partielles simples ou complexes et des épilepsies généralisées résistantes, lorsque les autres associations appropriées se sont révélées inefficaces ou mal tolérées.

A la date du dernier rapport soumis à l'ANSM couvrant la période du 3 avril au 2 octobre 2015, 98 patients ont été inclus dans la cohorte, dont environ la moitié était de sexe masculin.

Les patients étaient âgés en moyenne de 6,2 ans (de 3 mois à 34 ans) et pesaient en moyenne 21 kg (de 5,6 à 79 kg). Deux-tiers (n=66, 67%) des patients inclus dans l'ATU étaient âgés de 6 ans ou moins.

La spécialité a été prescrite chez 56 patients avec une épilepsie pharmaco-résistante associée à un diagnostic syndromique, principalement un syndrome de Dravet (n=33). Les 42 autres patients avaient des crises d'épilepsie pharmaco-résistantes sans diagnostic syndromique établi. Des troubles de la déglutition ont été retrouvés chez 34 patients (35%).

Dans la majorité des cas (n=81/98, 83%), le traitement par LIKOZAM a été instauré en remplacement d'un traitement par URBANYL, à la dose initiale moyenne de 0,38 mg/kg/jour (de 0,02 à 1,11 mg/kg/jour).

L'évolution de la dose de clobazam après 12 mois de traitement était disponible chez 55 patients ; elle a été stable chez 31 patients, augmentée chez 15 et diminuée chez 9 patients. Dix-sept patients ont arrêté le traitement, dont 6 en raison d'un événement indésirable.

Depuis le début de l'ATU et pendant les 18 mois de suivi, 22 patients ont rapporté un événement indésirable, dont 12 étaient graves. L'événement indésirable a été fatal chez un enfant de 2 ans ayant une encéphalopathie sévère et un asthme, ce décès n'a pas été considéré comme étant lié au traitement.

08.4 Résumé & discussion

8.4.1 Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs)

Dans cette indication de l'AMM commune à celle d'URBANYL (clobazam sous forme de comprimés), l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de LIKOZAM (clobazam sous forme de suspension buvable) repose sur :

- les données bibliographiques disponibles pour le clobazam, s'agissant d'un médicament hybride,
- une étude de phase I ayant démontré la bioéquivalence entre la forme de clobazam en comprimé et la forme en suspension buvable ; le rapport des C_{max} suggérait toutefois une absorption légèrement plus rapide (cf. RCP).

¹³ Avis de la commission de la Transparence du 20 mai 2015 de réévaluation du SMR des benzodiazépines anxiolytiques à la demande de la Commission.

8.4.2 Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie

Aucune donnée n'est disponible afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance des spécialités LIKOZAM dans la prise en charge des états d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie

8.4.3 Epilepsie pharmaco-résistante

8.4.3.1 Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans

Dans cette indication de l'AMM commune à URBANYL, l'évaluation de l'efficacité et la tolérance de LIKOZAM repose sur les données bibliographiques disponibles pour le clobazam, s'agissant d'un médicament hybride, ainsi que sur l'étude de phase I de bioéquivalence ci-dessus.

8.4.3.2 Chez l'enfant de plus de 2 ans

La demande d'inscription de LIKOZAM dans le traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante, chez l'enfant de plus de 2 ans, en association à un traitement antiépileptique, repose sur deux études randomisées en double aveugle ayant inclus des patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut (SLG).

L'étude de phase II OV-1002 a comparé chez 68 patients âgés en médiane de 7 ans (de 2 à 26 ans), l'efficacité de la dose de clobazam 0,25 mg/kg/j (maximum 10 mg/j) à la dose de 1 mg/kg/j (maximum 40 mg/j) pendant 4 semaines, en association à un traitement antiépileptique. Le nombre moyen de crises hebdomadaires avec chute après 4 semaines de traitement à dose stable est passé de 141 (± 188) à 91 (± 122) dans le groupe recevant la dose de 0,25 mg/kg/j et de 207 (± 229) à 32 (± 57) dans le groupe recevant la dose de 1 mg/kg/j. La variation a été plus importante dans le groupe clobazam 1 mg/kg/j ($p=0,0001$).

L'étude de phase III OV-1012 a évalué l'efficacité de 3 doses de clobazam de 0,25 à 1 mg/kg/j versus placebo sur la réduction de la fréquence hebdomadaire des crises avec chute subite, après une période de traitement de 12 semaines, chez 238 patients âgés en moyenne de 12,4 ans et pour la majorité de 2 à 11 ans (61%). La diminution moyenne du nombre de crises hebdomadaires avec chute (critère de jugement principal) augmentait de façon linéaire avec la dose de clobazam ($p<0,0001$). Près d'un quart des patients ont arrêté prématurément l'étude ($n=61$), le plus fréquemment en raison d'événements indésirables dans les groupes clobazam et d'un manque d'efficacité dans le groupe placebo.

A l'issue de ces deux études, les patients avaient la possibilité de poursuivre le traitement, en ouvert, dans le cadre de l'étude OV-1004.

En termes de tolérance, les principaux événements indésirables considérés comme liés au traitement ont été: somnolence, léthargie, sédation, hypersialorrhée, constipation, agressivité, hypomanie, insomnie, fièvre. Les événements indésirables graves rapportés dans ces études ont été principalement : inhalation sévère, syndrome d'apnée du sommeil, constipation associée à une fièvre, pneumonie (notamment chez l'enfant), convulsions et état de mal épileptique, infections des voies urinaires et déshydratations. Dix patients sont décédés pendant l'étude de suivi; le décès chez un patient ayant eu des convulsions a été considéré comme possiblement lié au clobazam.

Dans les deux études, ces analyses ont été réalisées sur la population en ITT modifiée, impliquant une possible surestimation de l'efficacité du traitement.

La Commission regrette l'absence de données d'efficacité de la forme en suspension buvable chez les patients âgés de moins de 6 ans.

08.5 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours ou à venir.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs)

Dans son avis du 20 mai 2015 sur la réévaluation des benzodiazépines, la Commission a défini la place des benzodiazépines et notamment d'URBANYL à base de clobazam, dans la prise en charge manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes¹⁴.

Depuis cette réévaluation, la place des spécialités à base de clobazam dans la prise en charge manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes n'a pas été modifiée.

Les principes généraux concernant la prescription des benzodiazépines sont les suivants :

- Débuter par les doses les plus faibles ;
- Avertir le patient des risques de sédation, d'interaction avec l'alcool et de dépendance ;
- Réévaluer régulièrement la prescription et ne pas dépasser 8 à 12 semaines de traitement ;
- Ne pas associer deux benzodiazépines.

La prescription de benzodiazépines anxiolytiques telles que le clobazam doit s'inscrire dans une stratégie à court terme, soit dans un contexte de crise aiguë d'angoisse, soit en seconde intention dans les troubles anxieux ou les troubles de l'adaptation. Dès l'instauration du traitement, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt du fait des risques liés au traitement.

09.2 Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie

La prise en charge repose en premier lieu sur l'approche relationnelle (installation dans un lieu calme, invitation à la verbalisation) et le recours à un traitement médicamenteux ne doit intervenir qu'en cas d'échec de celle-ci. Les médicaments utilisés sont principalement les antipsychotiques injectables par voie intramusculaire et/ou les benzodiazépines par voie orale ou intramusculaire.

Les benzodiazépines ne disposent toutefois pas de l'AMM dans cette indication. Peu d'études randomisées ont évalué l'efficacité et la tolérance de ces produits dans le traitement des états d'agitation^{15,16}. Leur utilisation repose principalement sur des bases empiriques.

En l'absence de données disponibles, la Commission ne peut se prononcer sur la place du clobazam dans la stratégie de prise en charge des états d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et les autres troubles psychotiques.

09.3 Epilepsie pharmaco-résistante

Lors de la prescription d'un antiépileptique, le type d'épilepsie et surtout le type de crises, les comorbidités, les traitements associés, le désir de contraception ou de grossesse chez la femme en âge de procréer sont pris en compte.

Il est recommandé d'avoir recours en première intention à une monothérapie à doses progressives pour éviter les effets indésirables de début de traitement (troubles digestifs et somnolence). En cas de besoin, cette monothérapie sera augmentée progressivement jusqu'à la posologie maximale tolérée. En cas d'échec ou d'intolérance, un autre médicament en monothérapie doit être envisagé dans les mêmes conditions.

¹⁴ Avis de la Commission de la transparence du 20 mai 2015. Réévaluation des benzodiazépines. URBANYL.

¹⁵ Dold M, Li C, Tardy M, Khorsand V and al. Benzodiazepines for schizophrenia (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art.No:CD006391.

¹⁶ NICE. Violence: the short-term management of disturbed/violent behaviour in in-patient psychiatric settings and emergency departments. Clinical Guideline 25. 2005. www.nice.org.uk

Il est recommandé d'utiliser une association d'antiépileptique uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies. L'épilepsie et son traitement doivent être réévalués, en centre spécialisé, en cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies

Le clobazam en suspension buvable, en association avec un autre antiépileptique, est une alternative thérapeutique dans le traitement de tous les types d'épilepsie en cas d'échec de deux monothérapies consécutives, chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans.

La Commission rappelle que le traitement par clobazam répond à des règles de prescription strictes et qu'il doit être optimisé afin qu'il soit le plus court possible. Dans la prise en charge de certains syndromes épileptiques chez l'enfant, tels que le syndrome de Dravet ou le syndrome de Lennox-Gastaut, l'utilisation du clobazam en traitement de fond prolongé doit s'inscrire dans un cadre très spécialisé. Le traitement doit être réévalué après une première période ne dépassant pas 4 semaines et régulièrement ensuite, afin de réexaminer la dose et le bénéfice thérapeutique pour le patient. Si un phénomène de tolérance pharmacologique apparaît, il pourra être bénéfique de suspendre le traitement, pour le reprendre ensuite à plus faible dose. A l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire progressivement la posologie, pour éviter un phénomène de sevrage ou de rebond.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs)

- ▀ Les manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ont un impact sur le fonctionnement quotidien et la qualité de vie des patients. Elles peuvent devenir chroniques et source de complications personnelles et sociales.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables des benzodiazépines dans cette indication est important à court terme (en deçà de 8 à 12 semaines).
- ▀ Les benzodiazépines entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ La prescription de benzodiazépines anxiolytiques telles que le clobazam doit s'inscrire dans une stratégie à court terme soit dans un contexte de crise aiguë d'angoisse 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.

▀ Intérêt de santé publique :

Malgré l'intérêt non remis en cause des benzodiazépines dans le traitement des manifestations aiguës de l'anxiété en cas d'échec des mesures non médicamenteuses, le niveau d'exposition de la population française à ces produits et les risques d'effets indésirables (troubles cognitifs, accidents de la voie publiques, chutes, troubles du comportement...) et de dépendance qui leur sont associés, conduit à conclure à un effet potentiellement négatif de ces médicaments sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIKOZAM est important dans le traitement symptomatique à court terme de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable, y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs.

10.1.2 Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques

- ▶ L'état d'agitation est un trouble du comportement psychomoteur caractérisé par une hyperactivité motrice associée à une perte de contrôle des actes, de la parole et de la pensée. Elle suscite une réaction d'intolérance de l'entourage et du milieu.
- ▶ LIKOZAM est un traitement symptomatique.
- ▶ En l'absence de donnée, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être défini.
- ▶ Les alternatives médicamenteuses sont les antipsychotiques habituellement utilisés dans la prise en charge des états d'agitation d'étiologie psychiatrique, injectables par voie intramusculaire.
- ▶ En l'absence de données disponibles, la Commission ne peut se prononcer sur la place du clobazam dans la stratégie de prise en charge des états d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et les autres troubles psychotiques.

▶ Intérêt de santé publique :

Les états d'agitation représentent 1 % des passages aux urgences et leur origine psychiatrique est majoritaire. Les pathologies psychotiques sont l'un des principaux diagnostics sous-tendant les agitations. Dans ces situations, les antipsychotiques injectables par voie intramusculaires sont indiquées. Les benzodiazépines sont parfois utilisées en l'absence d'AMM et de démonstration robuste de leur efficacité.

Compte tenu de l'usage restreint des benzodiazépines en raison de leur profil de tolérance et des précautions d'emploi, et en l'absence de données d'efficacité, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour les spécialités LIKOZAM.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIKOZAM est insuffisant dans le traitement symptomatique à court terme (2-4 semaines) de l'excitation et de l'agitation chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques pour une prise en charge par la solidarité nationale.

10.1.3 Epilepsie pharmaco-résistante

- ▶ Les crises épileptiques se manifestent par des signes très variés. Leur répétition spontanée caractérise les épilepsies dont les causes sont multiples. Ces crises peuvent entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans leurs indications est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.
- ▶ Le clobazam en suspension buvable, en association avec un autre antiépileptique, est une alternative thérapeutique dans le traitement de tous les types d'épilepsie en cas d'échec de deux monothérapies consécutives, chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans.

▶ Intérêt de santé publique :

L'épilepsie est une maladie fréquente et la répétition des crises chez certains patients est susceptible d'induire une altération marquée de leur qualité de vie. Elle représente dans son ensemble, un poids sur la santé publique important. Le poids correspondant à la population de patients souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante, concernant 20 à 30 % des épilepsies est modéré.

Il existe un besoin de santé publique dans la mesure où l'épilepsie pharmaco-résistante reste fréquente et responsable d'un handicap important.

En l'absence de données, il n'est pas possible de savoir si LIKOZAM permettra d'obtenir un impact supplémentaire sur la morbidité et sur la qualité de vie de la population traitée par rapport aux thérapeutiques existantes, et notamment à URBANYL, clobazam sous forme de comprimés.

Aussi, il n'est pas possible de savoir si LIKOZAM, dans cette indication, répondra au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte-tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact de cette spécialité sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIKOZAM est important, dans l'indication du traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée, en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs)

Compte tenu de l'absence de comparaison d'efficacité entre le clobazam sous forme de comprimés et le clobazam sous sa forme en suspension buvable, LIKOZAM n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités URBANYL, clobazam en comprimés, dans le traitement symptomatique à court terme de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable, y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs.

10.2.2 Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques

Sans objet.

10.2.3 Epilepsie pharmaco-résistante

La commission de la Transparence reconnaît l'intérêt de la forme en suspension buvable du clobazam, particulièrement chez les patients pour qui la forme en comprimés n'est pas adaptée ainsi que chez les enfants âgés de 6 ans ou moins.

Cependant, compte tenu de :

- **l'absence de comparaison d'efficacité entre le clobazam sous forme de comprimés et le clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans,**
- **l'absence de données d'efficacité du clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'enfant de plus de 2 ans à 6 ans,**

LIKOZAM, en association avec un autre traitement antiépileptique n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, qui comprend notamment le clobazam sous forme de comprimés au-delà de 6 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives.

010.3 Population cible

En tant que médicament hybride de FRISIUM qui est l'équivalent d'URBANYL en France, la population cible de LIKOZAM peut être estimée à partir des données de remboursement d'URBANYL.

Selon l'analyse des données de remboursement de l'EGB, 1 594 patients ont eu au moins un remboursement de clobazam (URBANYL) sur l'année 2014.

L'extrapolation de ces données à la population française permet d'estimer à entre 160 000 et 180 000 le nombre de personnes ayant eu un remboursement de clobazam (URBANYL) en France en 2014.

D'après les données IMS Health 2015, la part des prescriptions d'URBANYL dans l'indication de l'épilepsie serait inférieure à 25 %.

La population cible de LIKOZAM dans l'ensemble de ses indications peut donc être estimée à 160 000 à 180 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

11.1.1 Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs)

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement symptomatique à court terme (2-4 semaines) de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable, y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs.

11.1.2 Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prise en charge des symptômes à court terme de l'excitation et de l'agitation chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques.

11.1.3 Epilepsie pharmaco-résistante

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée, en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Autres demandes

La Commission rappelle que tout traitement par benzodiazépine doit être optimisé afin qu'il soit le plus court possible et 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.

ANNEXE

Tableau comparatif des AMM des spécialités à base de clobazam

Indications de FRISIUM (produit de référence de la procédure hybride, AMM anglaise)	Indications d'URBANYL	Indications de LIKOZAM	Nature des différences entre l'AMM de LIKOZAM et celle d'URBANYL
<p>Frisium is a 1,5-benzodiazepine indicated for the short-term relief (2-4 weeks) only of anxiety that is severe, disabling or subjecting the individual to unacceptable distress, occurring alone or in association with insomnia or short term psychosomatic, organic or psychotic illness. The use of Frisium to treat short-term "mild" anxiety is inappropriate and unsuitable.</p> <p>Before treatment of anxiety states associated with emotional instability, it must first be determined whether the patient suffers from a depressive disorder requiring adjunctive or different treatment. Indeed, in patients with anxiety associated with depression, Frisium must be used only in conjunction with adequate concomitant treatment. Use of benzodiazepine (such as Frisium) alone, can precipitate suicide in such patients.</p>	<p>Chez l'adulte:</p> <ul style="list-style-type: none"> · traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes 	<p>LIKOZAM est une 1,5-benzodiazépine indiquée chez l'adulte pour le traitement symptomatique à court terme (2-4 semaines) de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable.</p> <p>Dans le traitement des états d'anxiété associés à des troubles affectifs, LIKOZAM doit être utilisé en association avec des traitements adéquats pour le trouble sous-jacent.</p>	<p>Différence de libellé</p>
<p>In patients with schizophrenic or other psychotic illnesses, use of benzodiazepines is recommended only for adjunctive, i.e. not for primary treatment.</p>	<p style="text-align: center;">-</p>	<p>Chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques, l'utilisation de benzodiazépines n'est recommandée que pour la prise en charge des symptômes à court terme de l'excitation et de l'agitation. Les benzodiazépines ne possèdent pas de propriétés antipsychotiques.</p>	<p>Ajout de la prise en charge des symptômes à court terme de l'excitation et de l'agitation chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques</p>
<p>Frisium may be used as adjunctive therapy in epilepsy.</p>	<p>En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans:</p> <ul style="list-style-type: none"> · traitement des épilepsies 	<p>Likozam peut être utilisé en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs</p>	<p>Extension de l'indication de LIKOZAM en tant que traitement antiépileptique en association, à la population pédiatrique des enfants âgés</p>

Indications de FRISIUM (produit de référence de la procédure hybride, AMM anglaise)	Indications d'URBANYL	Indications de LIKOZAM	Nature des différences entre l'AMM de LIKOZAM et celle d'URBANYL
	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.	antiépileptiques est inefficace: traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques / cloniques, crises myocloniques, crises d'absence).	de plus de 2 ans à 6 ans.
-	Chez l'adulte: · prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique	-	Absence de l'indication de prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.