



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 juin 2016

clorazépate dipotassique

TRANXENE 5 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 377 012 9 7)

TRANXENE 10 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 377 013 5 8)

TRANXENE 20 mg, gélule

B/28 (CIP : 34009 362 988 5 9)

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

B/5 (CIP : 34009 324 301 6 1)

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

B/5 (CIP : 34009 324 299 1 2)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	N05BA05 (anxiolytiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>TRANXENE 5 mg- 10 mg – 20 mg, gélule :</u> « - Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes. - Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique ». <u>TRANXENE 20 mg/2 ml - 50 mg/2,5 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral :</u> « Urgences neuro-psychiatriques : - 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. - Prémédication à certaines explorations fonctionnelles ». <u>TRANXENE 50 mg/2,5 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral :</u> « Tétanos, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation ».
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	TRANXENE 5 mg : 28/09/1989 (procédure nationale) TRANXENE 10, 20 mg et 20 mg/2 ml : 27/07/1988 (procédure nationale) TRANXENE 50 mg/2,5 ml : 14/11/1988 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Durée de prescription limitée à 12 semaines Pour le TRANXENE 20mg, durée de prescription limitée à 28 jours, sur ordonnance sécurisée
Classification ATC	2016 N Système nerveux N05 Psycholeptiques N05B Anxiolytiques N05BA Dérivés de la benzodiazépine N05BA05 Clorazépate potassique

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 18/07/2012, la Commission a considéré que le SMR de TRANXENE était **important** dans « le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidante, la prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique , les urgences neuro-psychiatriques et le tétanos, en unité de soins intensifs ou de réanimation, ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation », et **faible** dans « la prémédication à certaines explorations fonctionnelles ».

Dans son dernier avis de réévaluation du 20/05/2015, la Commission a considéré que le SMR de TRANXENE était **important** dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

TRANXENE 5 mg – 10 mg – 20 mg, gélule :

- « - 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 parentéral :

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

« Urgences neuro-psychiatriques :

- 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.
- Prémédication à certaines explorations fonctionnelles ».

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

« Tétanos, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation ».

03.2 Posologie

« TRANXENE 5 mg, gélule :

La posologie recommandée est de 5 à 30 mg/jour en fonction des caractéristiques du patient. Chez l'enfant, la posologie est de 0.5 mg/kg/jour en plusieurs prises.

TRANXENE 10 mg – 20 mg, gélule :

La posologie recommandée est de 25 à 90 mg/jour en fonction des caractéristiques du patient. Ce conditionnement est réservé à l'adulte.

TRANXENE 20 mg/2 ml et 50 mg/2.5 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral :

20 à 200 mg par jour en cas de crise d'agitation et crise d'angoisse paroxystique.

50 à 100 mg par jour pour la prévention du délirium tremens ou autre manifestation du sevrage alcoolique.

50 à 100 mg toutes les 3 ou 4 heures sans dépasser 800 mg par jour pour le traitement du delirium tremens.

20 à 50 mg par jour pour la prémédication à certaines explorations fonctionnelles.

TRANXENE 50 mg/2.5 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral :

500 à 2 000 mg par jour pour le traitement d'un tétanos grave.

120 à 500 mg par jour pour le traitement de tétanos bénins non trachéotomisés.»

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/09/10 au 31/08/15). Ce PSUR a mis en évidence des risques de chute et des interactions avec l'oxybate de sodium. Ces notifications sont en cours d'examen à l'ANSM. Aucune autre nouvelle information de tolérance n'a été identifiée mais le laboratoire continue à surveiller les problèmes hépatiques, réactions anaphylactiques, démences type Alzheimer, agranulocytose, pancytopenie, bradycardie, arythmie et arrêt cardiaque.

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), TRANXENE a fait l'objet de 457 772 prescriptions (99 % pour les formes orales et 1% pour les formes injectables).

TRANXENE est majoritairement prescrit dans les épisodes dépressifs (15% des prescriptions), les troubles anxieux (11% des prescriptions) et les troubles anxieux et dépressifs mixtes (9% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes

Les benzodiazépines (BZD) doivent être utilisées après échec des autres traitements, notamment après les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes¹.

La prescription de BZD doit s'inscrire dans une stratégie à court terme dans un contexte de crise d'angoisse, soit en seconde intention dans les troubles anxieux².

Traitement du syndrome de sevrage alcoolique

Les benzodiazépines restent le traitement (préventif et symptomatique) de première intention du syndrome de sevrage alcoolique. Les recommandations ne permettent pas de privilégier l'une des benzodiazépines. Les benzodiazépines à demi-vie longue préviennent le mieux les crises comitiales mais présentent un risque d'accumulation en cas d'insuffisance hépatocellulaire. En pratique, le choix est adapté à l'état du patient et à l'objectif du traitement (préventif ou symptomatique). Dans la majorité des cas, la voie orale est suffisante. Lorsque le traitement per os est impossible, la voie intraveineuse est utilisée. La durée de traitement par benzodiazépine doit être brève, de l'ordre de 8 à 10 jours.³⁴

Urgences neuropsychiatriques, prémédication à certaines explorations fonctionnelles, tétanos

Aucune recommandation de pratique clinique n'a été retrouvée concernant l'utilisation des BZD dans les indications « urgences neuropsychiatriques », « prémédication à certaines explorations fonctionnelles » et « tétanos ».

Dans toutes les indications

Il est à noter qu'un sevrage progressif diminue le risque de rebond à l'arrêt. Outre la dépendance physique et psychique, les autres effets indésirables sont notamment une amnésie antérograde, une baisse de la vigilance, une confusion, des chutes chez le sujet âgé. La durée de traitement maximale préconisée est de 12 semaines, sevrage progressif inclus.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 18/07/12 et du 20/05/2015, la place de TRANXENE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive – compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care, B.Bandelow et al. - International journal of psychiatry, 2012;16:77-84

² HAS, réévaluation des benzodiazépines dans le traitement des manifestations anxieuses, mai 2015

³ World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, M.Soyka et al. – The world journal of biological psychiatry, 2008; 9(1):6-23

⁴ Guidelines Société française d'alcoologie (SFA) - 2014

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 18/07/12 et du 20/05/2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes

- ▮ Les manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes peuvent évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ Le clorazépate dipotassique (TRANXENE) sous forme de gélule entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de TRANXENE gélule reste important dans cette indication.

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

- ▮ Le délirium tremens et les manifestations du sevrage alcoolique peuvent avoir une évolution fatale s'ils ne sont pas prévenus ou traités.
- ▮ Le clorazépate 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 reste important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de TRANXENE reste important dans cette indication.

5.1.3 Urgences neuro-psychiatriques

- ▮ Les situations d'urgences neuro-psychiatriques peuvent avoir des conséquences pour le patient et son entourage.
- ▮ Le clorazépate 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 reste important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de TRANXENE lyophilisat et solution pour usage parentéral reste important dans cette indication.

5.1.4 Prémédication à certaines explorations fonctionnelles

- ▮ Certaines explorations fonctionnelles peuvent être douloureuses et source d'anxiété mais ne revêtent pas de caractère de gravité.
- ▮ Le clorazépate 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 reste faible.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de TRANXENE lyophilisat et solution pour usage parentéral reste faible dans cette indication.

5.1.5 Tétanos, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation

- ▮ 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 clorazépate dipotassique (TRANXENE) sous forme injectable entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de TRANXENE lyophilisat et solution pour usage parentéral reste important dans cette indication.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Toutefois, la commission estime qu'un conditionnement pour un traitement de courte durée (une semaine) serait adapté au traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

▮ Autres demandes

La Commission recommande :

- une meilleure information du public quant aux risques d'utilisation chronique de ces médicaments et sur leur bon usage par la mise en œuvre d'une campagne médiatique percutante et répétée à destination du grand public,
- de renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur le bon usage des benzodiazépines et leurs modalités d'arrêt,
- de développer l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses,
- de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, allant dans le sens d'une meilleure information du grand public et de meilleures pratiques des professionnels de santé.