

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

clobazam

**LIKOZAM 1 mg/ml et
2 mg/ml,**

suspension buvable

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 10 décembre 2025

- Epilepsie
- Adulte / Adolescent / Enfant (> 2 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement uniquement 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 chez l'adulte ;
- 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.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement symptomatique à court terme de l'excitation et de l'agitation chez les patients adultes atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques.**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique****Les nouvelles données fournies par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission (avis du 21/09/2016).****Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs) chez l'adulte**

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.

Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques chez l'adulte

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.

Epilepsie pharmacorésistante chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans

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.

Service médical rendu (SMR)

- **IMPORTANT** uniquement 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 chez l'adulte.
 - 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
- **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans le traitement symptomatique à court terme de l'excitation et de l'agitation chez les patients adultes atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques.

Intérêt de santé publique (ISP)

Ces spécialités sont susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans l'indication d'épilepsie pharmacorésistante.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)

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

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 (clobazam) 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.

Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques chez l'adulte

Sans objet.

Epilepsie pharmacorésistante chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans

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, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives. |
| Population cible | Les nouvelles données fournies par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la transparence du 21 septembre 2016 de la spécialité LIKOZAM (clobazam)). |
| Demande de données | Sans objet. |
| Recommandations particulières | 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. |

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| 1. Contexte | 6 |
| 2. Environnement médical | 10 |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée | 10 |
| 2.1.1 Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs) | 10 |
| 2.1.2 Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques | 11 |
| 2.1.3 Epilepsie pharmacorésistante | 11 |
| 2.2 Prise en charge actuelle | 12 |
| 2.2.1 Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs) | 12 |
| 2.2.2 Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques | 13 |
| 2.2.3 Epilepsie pharmacorésistante | 15 |
| 2.3 Couverture du besoin médical | 27 |
| 3. Synthèse des données | 28 |
| 3.1 Données disponibles | 28 |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité | 29 |
| 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 21 septembre 2016) | 29 |
| 3.3 Profil de tolérance | 32 |
| 3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 21 septembre 2016) | 32 |
| 3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette seconde demande d'inscription | 33 |
| 3.4 Synthèse des données d'utilisation | 34 |
| 3.4.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 21 septembre 2016) | 34 |
| 3.4.2 Nouvelles données d'utilisation fournies à l'appui de cette seconde demande d'inscription | 34 |
| 3.5 Modification du parcours de soins | 35 |
| 3.6 Programme d'études | 35 |
| 4. Discussion | 35 |
| 4.1 Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs) | 35 |
| 4.2 Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie | 35 |
| 4.3 Epilepsie pharmacorésistante | 35 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 37 |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique | 37 |

| | | |
|--------------|--|----|
| 5.2 | Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 38 |
| 5.3 | Service Médical Rendu | 38 |
| 5.3.1 | Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs) chez l'adulte | 38 |
| 5.3.2 | Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques chez l'adulte | 39 |
| 5.3.3 | Epilepsie pharmacorésistante chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans | 40 |
| 5.4 | Amélioration du Service Médical Rendu | 41 |
| 5.4.1 | Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs) chez l'adulte | 41 |
| 5.4.2 | Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques chez l'adulte | 41 |
| 5.4.3 | Epilepsie pharmacorésistante chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans | 41 |
| 5.5 | Population cible | 42 |
| 5.6 | Demande de données | 42 |
| 5.7 | Autres recommandations de la Commission | 42 |

1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation | Inscription |
|------------------------------|--|
| Précisions | <p>Il s'agit de la seconde demande d'inscription des spécialités LIKOZAM, suspension buvable (clobazam), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. La précédente demande d'inscription a été examinée par la Commission qui a rendu un avis en date du 21 septembre 2016 (cf. conclusions ci-dessous « Rappel des évaluations précédentes »). Pour rappel, en 2016, le laboratoire avait déjà sollicité l'inscription uniquement dans l'indication d'épilepsie de l'AMM : « 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 ».</p> <p>Les spécialités LIKOZAM 1 mg/ml et 2 mg/ml, suspension buvable (clobazam) sont des hybrides¹ de la spécialité de référence FRISIUM comprimés dosés à 10 et 20 mg commercialisée en Angleterre et correspondant aux spécialités URBANYL, comprimés (clobazam) ayant l'AMM en France.</p> <p>Les spécialités hybrides LIKOZAM 1 mg/ml et 2 mg/ml, suspension buvable (clobazam) diffèrent de la spécialité de référence FRISIUM 10 mg et 20 mg, comprimés de par :</p> <ul style="list-style-type: none">– le dosage,– la bioéquivalence par rapport à cette spécialité de référence n'ayant pas pu être démontrée par des études de biodisponibilité. <p>En termes d'indication, à la différence des spécialités URBANYL 10 mg et 20 mg, comprimés (clobazam), actuellement disponible en France, l'AMM de LIKOZAM, suspension buvable (clobazam) :</p> <ul style="list-style-type: none">– comprend deux indications supplémentaires :<ul style="list-style-type: none">• 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 ;• dans le traitement antiépileptique en association, à la population pédiatrique des enfants de plus de 2 ans à 6 ans (là où cette indication pédiatrique est restreinte aux enfants de plus de 6 ans pour la spécialité URBANYL (clobazam))– ne comprend pas l'indication de prévention et de traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique. <p>A noter qu'une spécialité URBANYL 5mg, gélule (clobazam) est également disponible en France mais indiquée uniquement chez l'adulte dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ainsi que dans la prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.</p> |

¹ Une spécialité hybride d'une spécialité de référence s'entend d'une spécialité ne répondant pas à la définition d'une spécialité générique en raison de différences relatives aux indications thérapeutiques, au dosage, à la forme pharmaceutique ou à la voie d'administration, mais également lorsque la bioéquivalence par rapport à cette spécialité de référence ne peut être démontrée par des études de biodisponibilité (article L. 5121-1 5° c) du code de la santé publique).

| | |
|--|---|
| <p>Indications concernées par l'évaluation</p> | <ul style="list-style-type: none"> – Indications de l'AMM : « 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). » – Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : « Traitement des enfants présentant un syndrome de Dravet ou un syndrome de Lennox-Gastaut âgés de 2 à 6 ans ». <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.</p> |
| <p>DCI (code ATC) Présentations concernées</p> | <p>clobazam (code ATC : N05BA09)</p> <p>LIKOZAM 1 mg/ml, suspension buvable</p> <ul style="list-style-type: none"> – flacon(s) en verre jaune(brun) de 150 ml avec fermeture de sécurité enfant avec seringue : corps en polypropylène et piston en polyéthylène haute densité (PEHD) avec adaptateur pour flacon polyéthylène basse densité (PEBD) (CIP : 34009 300 162 8 2) <p>LIKOZAM 2 mg/ml, suspension buvable</p> <ul style="list-style-type: none"> – flacon(s) en verre jaune(brun) de 150 ml avec fermeture de sécurité enfant avec seringue : corps en polypropylène et piston en polyéthylène haute densité (PEHD) avec adaptateur pour flacon polyéthylène basse densité (PEBD) (CIP : 34009 300 162 9 9) |
| <p>Listes concernées</p> | <p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p> |
| <p>Laboratoire</p> | <p>Advicenne (Exploitant)</p> |
| <p>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</p> | <p>Date initiale (procédure décentralisée) : 10 février 2016 AMM hybride (Article 10.3 de la Directive Européenne 2001/83/C) Date des rectificatifs et teneur : 11 février 2025 (cf. rubrique 3.3.2.1. Données du RCP du présent avis) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p> |
| <p>Conditions et statuts</p> | <p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament à prescription limitée à 12 semaines <p>Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> – ATU de cohorte de 03/04/2014 au 11/06/2016 pour la spécialité LIKOZAM 1 mg/ml, suspension buvable (clobazam) dans l'indication : « LIKOZAM est indiqué en association avec un autre traitement antiépileptique : |

traitement des épilepsies partielles simples ou complexes et des épilepsies généralisées résistantes, lorsque les autres associations appropriées se sont révélées inefficaces ou mal tolérées. LIKOZAM est utilisé chez l'enfant, ainsi que chez l'adulte ayant des difficultés de déglutition. »

Posologie dans l'indication évaluée

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 utilisée 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 réévaluation 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).

| | |
|--|---|
| | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Une dose d'entretien de 0,3 à 1 mg/kg de poids corporel par jour est habituellement suffisante.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p> |
| Classe pharmacothérapeutique | Il s'agit d'une 1,5-benzodiazépine. |
| Information au niveau international | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – AMM aux Etats-Unis : spécialité ONFI (clobazam suspension buvable 2,5 mg/ml) indiquée dans une indication plus restreinte dans le traitement d'appoint des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) chez les patients âgés de 2 ans ou plus – Prise en charge dans l'indication de l'AMM au Royaume-Uni, en Allemagne et aux Pays-Bas – Non prise en charge en Espagne, en Belgique et en Italie (non commercialisée respectivement dans ces deux derniers pays) |
| Autres indications de l'AMM | Sans objet. |
| Rappel des évaluations précédentes | <p>La CT a déjà évalué LIKOZAM (clobazam) dans l'ensemble de ses indications AMM et lui a octroyé (Avis du 21/09/2016²) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – dans l'indication de 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 : un SMR important et une absence d'ASMR (ASMR V) par rapport aux spécialités URBANYL, clobazam en comprimés |

² Avis de la Commission du 21 septembre 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2676744/fr/likozam-clobazam-en-suspension-buvable-benzodiazepine [accédé le 09.09.2025]

| | |
|-------------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> – dans l'indication de 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 : un SMR important et une absence d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, qui comprend notamment le clobazam sous forme de comprimés au-delà de 6 ans, – 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 : un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. |
| Evaluation par la Commission | <ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 22 octobre 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 10 décembre 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contributions écrites : Alliance Syndrome de Dravet et EFAPPE épilepsies (Fédération d'associations en faveur de personnes handicapées par des épilepsies sévères)) – Expertise externe : Oui |

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

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

Description de la maladie

Deux situations de manifestations anxieuses ont été identifiées 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'adaptation³.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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), le trouble de l'anxiété sociale (TAS) ou phobie sociale, le trouble obsessionnel compulsif (TOC), l'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).

Épidémiologie

Selon l'OMS, les troubles anxieux sont les troubles mentaux les plus courants dans le monde. La prévalence des états anxieux (score strictement supérieur à 10 sur la sous-échelle HAD-A) était

³ Avis de la commission de la Transparence du 20 mai 2015 de réévaluation du SMR des benzodiazépines anxiolytiques à la demande de la Commission

estimée à 12,5 % en France en 2021. La fréquence des troubles anxieux est globalement deux fois plus élevée chez la femme que chez l'homme⁴.

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

Description de la maladie

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 pensée⁵. Les maladies psychiatriques (épisode maniaque, schizophrénie, bouffée délirante, attaque de panique...) en sont les plus fréquemment à l'origine.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les états d'agitation requièrent une attention immédiate, en raison du risque de complications secondaires (résultant de mouvements brusques, de coups, de chutes ou d'accidents) et de causes sous-jacentes menaçant le pronostic vital du patient.

2.1.3 Epilepsie pharmacorésistante

Description de la maladie

L'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une des manifestations suivantes⁶ :

- Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures ;
- Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrences (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées ;
- Un diagnostic d'un syndrome épileptique.

La classification des épilepsies de l'International Against Epilepsy (ILAE) définie en 2017⁷ et actualisée récemment en 2025⁸ suit un schéma à 3 niveaux : le premier correspond au type de crise (crise focale, crise généralisée et crise de point de départ inconnu), le deuxième niveau au type d'épilepsie (focal, généralisé, généralisé et focal combiné, inconnu) et le troisième niveau au syndrome épileptique. L'étiologie (structurale, génétique, infectieuse, métabolique, auto-immune, inconnue) doit être recherchée dans la mesure du possible à tous les niveaux.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les crises partielles, aujourd'hui appelées focales, sont localisées dans une seule région du cerveau, et n'en affectent qu'une partie. Elles sont dites simples ou complexes selon que le patient garde ou non son état de conscience. Ces crises d'épilepsie peuvent se généraliser lorsqu'elles s'étendent à d'autres régions du cerveau.

⁴ Haute Autorité de Santé – Guide Affection de Longue Durée - Affections psychiatriques de longue durée - Troubles anxieux. Juin 2007. graves

⁵ ANAES. Conférence de Consensus : « L'agitation en urgence (petit enfant excepté) ». JEUR,2003 ; 16:58-64

⁶ Haute Autorité de Santé – Recommandation de bonnes pratiques - Epilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes – Octobre 20

⁷ ILAE Classification of the Epilepsies (2017) <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/ilaeclassification-of-the-epilepsies-2017>

⁸ Beniczky S, Trinka E, Wirrell E et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 2025 ; 66 :1804-23.

Les crises généralisées d'emblée sont sous-tendues par un réseau bilatéral cortico-sous-cortical. Elles peuvent être de différents types : absence, crises tonico-cloniques et crises myocloniques, crises cloniques, toniques ou atoniques.

Les crises tonico-cloniques bilatérales sont associées à la morbidité et à la mortalité les plus élevées⁹.

A noter qu'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

Épidémiologie

L'épilepsie est un trouble neurologique complexe dont l'incidence en France est évaluée à 39/100 000 personnes¹⁰ et augmente notablement avec l'âge surtout après 60 ans. En Europe, la prévalence de l'épilepsie est estimée à 4,5-5,0‰ chez l'enfant et l'adolescent, 6‰ chez l'adulte de 20 à 64 ans, et 7‰ au-delà de 65 ans¹¹.

2.2 Prise en charge actuelle

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

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'anxiété, soit en seconde intention dans les troubles anxieux ou les troubles de l'adaptation.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents de LIKOZAM, suspension buvable (clobazam), dans l'indication d'anxiété sévère et invalidante chez l'adulte actuellement pris en charge dans cette indication sont listés ci-dessous.

⁹ Beniczky S, Trinka E, Wirrell E et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2025 ; 66 :1804-23.

¹⁰ Société française de neurologie. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Octobre 2014.

¹¹ Forsgren L, Beghi E, Oun A et al.. The epidemiology of epilepsy in Europe : a systematic review. *Eur J Neurol* 2005 ;12 :245-53

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication de l'AMM | Date de l'avis | SMR | ASMR |
|--|---|---------------------------------|-----------|------|
| URBANYL comprimé (clobazam) ATNAHS PHARMA FRANCE | Chez l'adulte : traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes. | 07/09/2016 (RI) | Important | - |
| VERATRAN comprimé (clotiazépam) AMDIPHARM LTD | Chez l'adulte : traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes. | 20/05/2015 (RI/Réévaluation) | Important | - |
| SERESTA comprimé (oxazépam) NEURAXPHARM FRANCE | Chez l'adulte : traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes. | 07/09/2016 (RI) | Important | - |
| XANAX comprimé (alprazolam) et ses génériques VIATRIS UP | Chez l'adulte : traitement symptomatique de courte durée des manifestations anxieuses. | 07/09/2016 (RI) | Important | - |
| TEMESTA comprimé (lorazépam) NEURAXPHARM FRANCE | Chez l'adulte : traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes. | 07/09/2016 (RI) | Important | - |
| LEXOMIL comprimé (bromazépam) et ses génériques CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GmbH | Chez l'adulte : traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes. | 07/09/2016 (RI) | Important | - |
| TRANXENE gélule (clorazépate dipotassique) NEURAXPHARM FRANCE | Chez l'adulte : traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes. | 29/06/2016 (RI) | Important | - |
| LYSANXIA comprimé et solution buvable en gouttes (prazépam) et ses génériques ALFASIGMA S.P.A | Chez l'adulte : traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes. | 07/09/2016 (RI) | Important | - |
| VALIUM comprimé et solution buvable en gouttes (diazépam) et ses génériques ATNAHS PHARMA NETHERLANDS B.V. | Chez l'adulte : traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes. | 07/09/2016 (RI) | Important | - |
| VICTAN comprimé (loflazépate d'éthyle) NEURAXPHARM FRANCE | Chez l'adulte : traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes. | 07/09/2016 (RI) | Important | - |

ASMR : amélioration du service médical rendu, RI : renouvellement d'inscription, SMR : service médical rendu

➔ Traitements non-médicamenteux

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

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

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 orale ou intramusculaire, et/ou les benzodiazépines par voie orale ou intramusculaire.

Les benzodiazépines ne disposent toutefois pas d'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^{12,13}. Leur utilisation repose principalement sur des bases empiriques.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

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, orale ou inhalés.

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication de l'AMM | Date de l'avis | SMR | ASMR |
|--|--|-----------------------------|-----------|--|
| Voie injectable | | | | |
| 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. | 20/02/2008 (Inscription) | Important | ASMR V par rapport à HALDOL injectable |
| HALDOL solution injectable IM (Halopéridol) ESSENTIAL PHARMA (M) LTD | Solution injectable : Indiqué chez l'adulte dans le contrôle rapide de l'agitation psychomotrice aiguë sévère associée aux troubles psychotiques ou aux épisodes maniaques du trouble bipolaire de type I lorsqu'un traitement oral n'est pas approprié. | 25/01/2017 (RI) | Important | - |
| ZYPREXA solution injectable IM (olanzapine) CHEPLAPHARM REGISTRATION GMBH | Contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes. | 19/12/2001 (Inscription) | Important | - |
| LOXAPAC solution injectable IM (loxapine) CNX THERAPEUTICS FRANCE | A partir de 15 ans dans le traitement des états d'agitation, d'agressivité et anxiété associée à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité. | 21/05/2003 (Inscription) | Important | - |
| TIAPRIDAL 100 mg/2 ml, solution injectable (tiapride) NEURAXPHARM FRANCE | Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés. | 27/09/2017 (RI) | Modéré | - |

Voie inhalée

¹² 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.

¹³ 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

| | | | | |
|---|---|-----------------------------|-----------|--|
| ADASUVE poudre pour inhalation (loxapine) FERRER INTERNACIONAL SA | 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 stratégie thérapeutique |
|---|---|-----------------------------|-----------|--|

Voie orale

| | | | | |
|--|--|--------------------|-----------|---|
| TIAPRIDAL 138 mg/ml, solution buvable TIAPRIDAL 100 mg, comprimé sécable NEURAXPHARM FRANCE | Chez l'adulte, traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés. | 27/09/2017 (RI) | Modéré | - |
| HALDOL 2mg/ml, solution buvable HALDOL 1 mg et 5 mg, comprimés, (Halopéridol) ESSENTIAL PHARMA (M) LTD | Chez l'adulte : Traitement de l'agitation psychomotrice aiguë associée aux troubles psychotiques ou aux épisodes maniaques du trouble bipolaire de type I. | 25/01/2017 (RI) | Important | - |
| CLOPIXOL 2%, solution buvable CLOPIXOL 10 mg et 25 mg, comprimé pelliculés (zuclopenthixol) LUNDBECK SAS | 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). | 22/07/2015 (RI) | Important | - |
| DIPIPERON 40 mg/ml, solution buvable DIPIPERON 40 mg, comprimé sécable (pipampérone) EUMEDICA PHARMACEUTICALS GMBH | 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) (adulte et enfant à partir de 5 ans pour DIPIPERON 40 mg/ml, solution buvable). | 07/11/2012 (RI) | Important | - |
| FLUANXOL 4%, solution buvable (adulte) (flupenthixol) LUNDBECK SAS | 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). | 25/01/2017 (RI) | Important | - |

ASMR : amélioration du service médical rendu, RI : renouvellement d'inscription, SMR : service médical rendu

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.2.3 Epilepsie pharmacorésistante

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 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.

Le besoin de nouveaux AE est toujours d'actualité malgré un arsenal thérapeutique déjà très fourni. En effet, on estime à environ 30 à 40% la fréquence actuelle des épilepsie pharmacorésistante^{14, 15}. C'est particulièrement le cas des épilepsies partielles, bien que leur taux actuel de pharmacorésistance ne soit pas exactement connu. L'épilepsie pharmacorésistance constitue un surrisque de décès.

La plupart des AE adjuvants récents pour l'épilepsie partielle n'ont pas démontré une supériorité en termes 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.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de LIKOZAM, suspension buvable (clobazam) sont les spécialités indiquées 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). Ces spécialités sont prises en charge dans l'indication concernée et listées ci-dessous. **Il convient de souligner que :**

- **à l'exception de LIKOZAM (clobazam) faisant l'objet de la présente évaluation, seules deux autres benzodiazépines ont l'AMM dans l'épilepsie pharmacorésistante : URBANYL comprimé (clobazam) réservé aux patients âgés de plus de 6 ans et RIVOTRIL comprimé (clonazépam) indiqué dès la naissance.**
- **l'usage du clobazam est spécifiquement recommandé dans le traitement des crises d'épilepsie associées à deux formes rares et sévères d'encéphalopathies épileptiques pharmacorésistantes débutant dans les premières années de vie :**
 - **dans le syndrome de Dravet :** les spécialités DIACOMIT (stiripentol), EPIDYOLEX (cannabidiol) et FINTEPLA (fenfluramine) disposent d'une indication spécifique dans le syndrome de Dravet ; la stratégie thérapeutique établie dans le traitement du syndrome de Dravet repose sur^{16, 17, 18} :
 - le valproate de sodium en première intention ; en cas d'échec de ce traitement en monothérapie, une association triple avec ajout du stiripentol et clobazam est proposée,
 - l'association cannabidiol et clobazam en seconde ligne de traitement,

¹⁴ Wilcox K.S, Dixon-Salazar T., Sills G.J et al. Issues related to development of new anti-seizure treatments. *Epilepsia*. 2013 ; 54 : 24-34

¹⁵ L'international League Against Epilepsy définit le terme de pharmacorésistance comme étant l'échec de deux schémas thérapeutiques différents convenablement choisis et utilisés et bien tolérés (que ce soit en mono ou en polythérapie)

¹⁶ Orphanet. <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/33069> - mise à jour en avril 2021

¹⁷ NICE. Guideline. Epilepsies in children, young people and adults. Actualisée le 30 janvier 2025

¹⁸ Wirrell EC, Hood V, Knupp KG et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2022 ; 63 : 1761-77.

- différentes autres molécules en add-on en tant qu'options thérapeutiques : lévétiracétam, topiramate ;

Le clobazam est ainsi la seule benzodiazépine recommandée dans le syndrome de Dravet.

- **dans le syndrome de Lennox-Gastaut** : plusieurs antiépileptiques disposent d'une AMM précisant une utilisation dans le syndrome de Lennox-Gastaut (cf. tableau ci-dessous) ; la stratégie thérapeutique dans le traitement du syndrome de Lennox-Gastaut est la suivante^{19,20,17} : le valproate de sodium est recommandé en traitement de 1^{ère} intention. La lamotrigine est ajoutée au traitement en 2^{ème} intention lorsque le valproate de sodium en monothérapie n'est pas assez efficace, ou mal toléré. Les options médicamenteuses suivantes sont citées : le cannabidiol en association au clobazam, le clobazam, le rufinamide et le topiramate. A noter que plusieurs antiépileptiques actuellement disponibles sont contre-indiqués dans le syndrome de Lennox-Gastaut car pouvant provoquer une aggravation des crises (carbamazépine, gabapentine, oxcarbazépine, prégabaline, tiagabine, vigabatrine).

Le clobazam est ainsi la seule benzodiazépine recommandée en traitement de fond dans le syndrome de Lennox-Gastaut ; bien qu'ayant une AMM permettant son utilisation dans le syndrome de Lennox Gastaut, l'usage du clonazépam dans cette indication est réservé aux situations d'urgence en dose de charge IV pour arrêter une crise prolongée²¹.

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication de l'AMM | Date de l'avis | SMR | ASMR |
|---|---|-----------------|---------------------------------------|------|
| Benzodiazépines | | | | |
| URBANYL comprimé sécable écrasable (clobazam) ATNAHS PHARMA FRANCE | Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, 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. | 07/09/2016 (RI) | Important | - |
| RIVOTRIL comprimé (adulte/enfant), solution buvable en goutte (enfant) (clonazépam) | Dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et l'enfant (dès la naissance), soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre | 05/07/2017 (RI) | Important (enfant) Modéré (adulte) | - |

¹⁹ Auvin S, Arzimanoglou A, Falip M et al. Refining management strategies for Lennox-Gastaut syndrome: Updated algorithms and practical approaches. *Epilepsia Open*. 2025 ; 10 : 85-106.

²⁰ Orphanet : <https://www.orpha.net/en/disease/detail/2382> - mise à jour en avril 2021

²¹ Orphanet Urgences : Syndrome de Lennox-Gastaut - https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Emg/Int/fr/Lennox-Gastaut_FR_fr_EMG_ORPHA2382.pdf 2020

| | | | | |
|-------------------------------------|---|--|--|--|
| CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH | <p>traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. | | | |
|-------------------------------------|---|--|--|--|

Autres classes d'antiépileptiques indiqués en association chez le jeune enfant (< 6 ans)

| | | | | |
|--|---|---|----------------------------|--|
| BRIVIACT comprimé pelliculé, solution buvable (brivaracétam) UCB PHARMA SA | <p>Chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans présentant une épilepsie : en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.</p> | <p>20/07/2016 (Inscription adulte)</p> <p>14/12/2022 (EI pédiatrique 2-15 ans)</p> | Important | ASMR V dans la stratégie thérapeutique |
| FYCOMPA comprimé pelliculé, suspension buvable (pérampanel) EISAI | <p>En association dans le traitement des</p> <ul style="list-style-type: none"> – crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients âgés de 4 ans et plus ; – crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) chez les patients âgés de 7 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI). | <p>15/05/2019 (RI chez les adolescents et adultes)</p> <p>02/06/2021 (EI pédiatrique)</p> | Important Important | - EI pédiatrique : ASMR V dans la stratégie thérapeutique |
| TEGRETOL et génériques comprimé sécable, comprimé pelliculé, suspension buvable (carbamazépine) NOVARTIS PHARMA | <p>Chez l'adulte et chez l'enfant (dès la naissance) : [...] soit en association à un autre traitement antiépileptique ;</p> <ul style="list-style-type: none"> – traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire ; – traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques. | <p>13/09/2017 (RI)</p> | Important | - |
| SABRIL comprimé pelliculé et granulés pour solution buvable en sachet-dose (vigabatrine) SANOFI-AVENTIS | <p>Chez l'adulte et en pédiatrie (dès la naissance) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En association avec un autre traitement antiépileptique, | <p>05/10/2016 (RI)</p> | Important | - |

| | | | | |
|--|---|--------------------|-----------|---|
| | <p>traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West). | | | |
| <p>DEPAKINE comprimé gastro-résistant, solution buvable, sirop</p> <p>DEPAKINE CHRONO comprimé pelliculé sécable</p> <p>MICROPAKINE LP et génériques granulés à libération prolongée en sachet-dose (valproate de sodium)</p> <p>SANOFI-AVENTIS</p> | <p>Chez l'adulte et chez l'enfant (dès la naissance) : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut. – Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. | 08/06/2016 (RI) | Important | - |
| <p>DI -HYDAN comprimé sécable écrasable (phénytoïne)</p> <p>EFISCIENS LIMITED</p> | <p>Chez l'adulte et chez l'enfant (dès la naissance) : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques. – traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. | 04/12/2013 (RI) | Important | - |
| <p>EPITOMAX et génériques comprimé pelliculé et gélule (topiramate)</p> <p>JANSSEN-CILAG</p> | <p>Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans : en association aux autres antiépileptiques dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.</p> | 27/09/2017 (RI) | Important | - |

| | | | | |
|---|---|----------------------------|------------------|----------|
| <p>GARDENAL comprimé écrasable (phénobarbital) ATNAHS PHARMA FRANCE</p> | <p>Chez l'adulte et chez l'enfant (dès la naissance) : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, - traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. | <p>07/12/2016 (RI)</p> | <p>Important</p> | <p>-</p> |
| <p>KEPPRA et génériques comprimé pelliculé et solution buvable (lévétiracétam) UCB PHARMA</p> | <p>En association :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie. - dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile. - dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. | <p>17/04/2013 (RI)</p> | <p>Important</p> | <p>-</p> |
| <p>LAMICTAL et génériques comprimé dispersible ou à croquer (lamotrigine) GLAXOSMITHKLINE</p> | <p>Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans : traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut.</p> | <p>26/06/2019 (RI)</p> | <p>Important</p> | <p>-</p> |
| <p>MYSOLINE comprimé sécable écrasable (primidone) SERB</p> | <p>Chez l'adulte et en pédiatrie (dès la naissance) :</p> <p>[...] : en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, | <p>07/12/2016 (RI)</p> | <p>Faible</p> | <p>-</p> |

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| | toniques, tonico-cloniques. – Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. | | | |
| VIMPAT comprimé pelliculé et sirop (lacosamide) UCB PHARMA | En association : – dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans présentant une épilepsie, – dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. | 22/07/2015 (RI ≥ 16 ans en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire) 17/10/2018 (EI pédiatrique ≥ 4 ans : crises partielles avec ou sans généralisation) 07/04/2021 (EI crises généralisées tonico-cloniques primaires) | Important Important Important | - ASMR V dans la stratégie thérapeutique ASMR V dans la stratégie thérapeutique |
| ZARONTIN sirop (ethosuximide) ESSENTIAL PHARMA (M) LTD | Chez l'adulte et chez l'enfant (dès la naissance) : [...] soit en association à un autre traitement antiépileptique : traitement des épilepsies généralisées : absences, crises myocloniques et atoniques. | 05/07/2017 (RI) | Important | - |
| EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable JAZZ PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED | EPIDYOLEX est indiqué en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet chez les patients de 2 ans et plus. | 13/05/2020 (Inscription) | Important | Compte-tenu : – de la démonstration de la supériorité du cannabidiol par rapport au placebo, en traitement adjuvant, principalement en association au clobazam, évaluée au cours de quatre études randomisées en double-aveugle, dont deux réalisées chez des enfants atteints du syndrome de Dravet et deux réalisées chez des enfants et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, – sur la variation de la fréquence totale des crises convulsives à court terme sur 14 semaines (critère de |

| | | | | |
|---|---|--------------------------------------|--|---|
| | | | | <p>jugement principal pour le syndrome de Dravet) avec une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo (différence médiane de -23% et pourcentage de réduction de 26% à 30 %), ainsi que sur la variation de la fréquence totale des crises avec chute à court terme sur 14 semaines (critère de jugement principal pour le syndrome de Lennox-Gastaut) avec une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo (différence médiane de - 17% à - 22%),</p> <ul style="list-style-type: none"> - sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment le taux de patients répondeurs au traitement, (i.e. réduction \geq 50 % des crises convulsives ou avec chute selon l'étude) et la variation de la fréquence totale des crises (toute crise confondues) sur 14 semaines dans 3 études sur les 4 concernées, - du besoin médical important, en raison des alternatives limitées dans ces maladies rares, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, - l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance du cannabidiol à long terme, notamment en termes d'impact sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur des patients, dans le cadre d'une maladie au long cours, <p>la Commission considère qu'EPIDYOLEX (cannabidiol) en association au clobazam apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus.</p> |
| <p>FINTEPLA (fenfluramine), solution buvable* UCB PHARMA</p> | <p>Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus.</p> | <p>23/10/2024 (Réévaluation)</p> | <p>IMPORTANT en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus, pharmacorésistants, uniquement en situation de dernier recours.</p> | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données initiales ayant démontré la supériorité de la fenfluramine par rapport au placebo, en traitement adjuvant, au cours de deux études randomisées en double-aveugle (dont une étude en association au stiripentol avec clobazam et/ou valproate de sodium) chez des enfants et adolescents atteints du syndrome de Dravet, <ul style="list-style-type: none"> • sur la variation moyenne de fréquence totale des crises convulsives à court terme sur 14 et 15 semaines (critère de jugement principal) avec une réduction de 54 % à 62 %, pour un nombre moyen de crises à l'inclusion variant de 22 à 45 crises par mois respectivement, |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</p> | <ul style="list-style-type: none"> • sur le pourcentage de patients répondeurs au traitement (i.e. réduction \geq 50 % des crises convulsives) et la durée de l'intervalle libre de crises convulsives sur 14 et 15 semaines, critères de jugement secondaires hiérarchisés, – des nouvelles données d'efficacité comparatives par rapport au placebo issues d'une étude de méthodologie similaire ayant rapporté des résultats du même ordre sur ces critères, – du besoin médical qui reste important, en raison des alternatives limitées dans cette maladie rare, – de l'absence de donnée comparative indirecte robuste versus le cannabidiol (EPIDYOLEX) dans un contexte de co-développement, <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, – du profil de tolérance avec des événements d'échocardiographie anormale (tous de type régurgitation mitrale et/ou aortique minime et un cas de régurgitation mitrale légère) rapportés au cours des études à court terme (16,4 % dans les groupes fenfluramine versus 6,0 % dans les groupes placebo) lors de la primo-inscription, – du risque d'hypertension artérielle pulmonaire désormais classé en tant que risque important identifié suite à un cas post-commercialisation justifiant le maintien de l'encadrement associé à la nécessité de réalisation et de surveillance échocardiographique prenant en compte l'historique de la molécule dans l'indication d'obésité chez l'adulte, – de l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance de la fenfluramine à long terme, notamment en termes d'impact sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur des patients, dans le cadre d'une maladie au long cours, <p>la Commission considère que FINTEPLA (fenfluramine), en association à d'autres médicaments antiépileptiques, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de dernier recours en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, chez les patients âgés de 2 ans et plus pharmacorésistants.</p> |
| <p>Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut, en association à d'autres</p> | <p>23/10/2024 (Extension d'indication)</p> | <p>IMPORTANT en traitement adjuvant des crises d'épilepsie</p> | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration de la supériorité de la fenfluramine à la dose d'entretien recommandée de 0,7 mg/kg par rapport au placebo, en |

| | | | | |
|--|--|------------------------|--|--|
| | <p>médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus</p> | | <p>associées au syndrome de Lennox-Gastaut, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus pharmacorésistants uniquement en situation de dernier recours.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.</p> | <p>traitement adjuvant, évaluée au cours d'une étude randomisée en double-aveugle, chez des enfants et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sur le critère de jugement principal de variation de la fréquence des crises avec chutes à court terme sur 14 semaines avec une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo (différence médiane de -19,9 %) • sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de proportion de patients répondeurs (i.e. $\geq 50\%$ réduction des crises avec chutes) sur 14 semaines <p>– du besoin médical qui reste important, en raison des alternatives limitées dans cette maladie rare,</p> <p>– de l'absence de donnée comparative indirecte robuste versus le cannabidiol (EPIDYOLEX) dans un contexte de co-développement,</p> <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, – du risque d'hypertension artérielle pulmonaire désormais classé en tant que risque important identifié suite à un cas post-commercialisation justifiant le maintien de l'encadrement associé à la nécessité de réalisation et de surveillance échocardiographique prenant en compte l'historique de la molécule dans l'indication d'obésité chez l'adulte, – de l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance de la fenfluramine à long terme, notamment en termes d'impact sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur des patients, dans le cadre d'une maladie au long cours, <p>la Commission considère que FINTEPLA (fenfluramine), en association à d'autres médicaments antiépileptiques, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de dernier recours en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut, chez les patients âgés de 2 ans et plus pharmacorésistants.</p> |
| <p>DIACOMIT (stiripentol) BIOCODEX</p> | <p>En association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association</p> | <p>19/07/2017 (RI)</p> | <p>Important</p> | <p>-</p> |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--------------------------|-----------|--|
| | clobazam/valproate de sodium. | | | |
| INOVELON (rufinamide) EISAI SAS | Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 1 an à moins de 4 ans. | 06/11/2019 (EI) | Important | Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> des données de pharmacocinétique chez l'enfant âgé de 1 à moins de 4 ans comparables à celle de la population des patients âgés de 4 ans et plus, population pour laquelle l'efficacité du rufinamide a été démontrée vs placebo en termes de réduction de la fréquence totale des crises, réduction de la fréquence des crises toniques-atoniques et diminution de la sévérité des crises, de l'absence de supériorité démontrée versus d'autres traitements antiépileptiques sur un score comportemental (critère principal), dans l'étude de phase III randomisée, comparative, en ouvert, ayant inclus un faible effectif de patients âgés de 1 an à moins de 4 ans, de l'absence de donnée de bon niveau de preuve sur la qualité de vie des patients ou des aidants, la Commission considère qu'INOVELON n'apporte pas d'ASMR dans la prise en charge |
| | Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus. | 20/05/2015 (RI) | Important | Sans objet |
| TALOXIA (felbamate) ORGANON FRANCE | [...] TALOXIA peut être prescrit dans l'indication suivante après une évaluation soigneuse du rapport B/R [...]: Traitement du syndrome de Lennox-Gastaut de l'adulte et de l'enfant à partir de 4 ans , non contrôlé par les autres antiépileptiques appropriés disponibles [...]. | 22/06/1994 (Inscription) | NA | NA |

Autres classes d'antiépileptiques indiqués en association chez l'enfant ≥ 6 ans

| | | | | |
|---|--|-----------------|-----------|---|
| NEURONTIN et ses génériques gélule et comprimé pelliculé (gabapentine) VIATRIS UP | En association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans. | 18/04/2018 (RI) | Important | - |
| TRILEPTAL et ses génériques comprimé pelliculé et suspension buvable (oxcarbazépine) NOVARTIS PHARMA | Chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans : [...], en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. | 20/01/2016 (RI) | Important | - |

| | | | | |
|--|---|-----------------|-----------|---|
| ZEBINIX comprimé écrasable (eslicarbazépine) BIAL - PORTELA & CA SA | Chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans : en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. | 08/02/2017 (RI) | Important | - |
| ZONEGRAN et ses génériques gélule (zonisamide) AMDIPHARM LTD | Chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus : en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. | 19/07/2017 (RI) | Important | - |

Autres classes d'antiépileptiques indiqués en association chez l'adulte +/- adolescent uniquement

| | | | | |
|---|--|--------------------------|-----------|--|
| GABITRIL comprimé pelliculé (tiagabine) TEVA PHARMA | Chez les adultes et adolescents de plus de 12 ans : Traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces. | 20/01/2016 (RI) | Modéré | - |
| LYRICA et ses génériques gélule et suspension buvable (prégabaline) UPJOHN EESVr | Chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. | 03/05/2017 (RI) | Important | - |
| ONTOZRY comprimé pelliculé (cé-nobamate) ANGELINI PHARMA S.P.A | Chez l'adulte atteint d'une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs, pour le traitement en association des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. | 08/09/2021 (Inscription) | Important | ASMR V dans la stratégie thérapeutique |
| LAMICTAL et ses génériques (lamotrigine) GLAXOSMITHKLINE | Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus : Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Lamictal est administré en association à un autre traitement mais peut être l'antiépileptique de 1 ^{ère} intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Enfants et adolescents de 2 à 12 ans : Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un | 02/10/2013 (RI) | Important | Sans objet |

syndrome de Lennox-Gastaut.

ASMR : amélioration du service médical rendu, EI : extension d'indication, RI : renouvellement d'inscription, SMR : service médical rendu

*à noter pour la spécialité FINTEPLA (fenfluramine) que le périmètre de remboursement a été restreint par la Commission en situation de derniers recours uniquement

A noter spécifiquement dans le syndrome de Dravet et dans le syndrome de Lennox-Gastaut : la spécialité FINTEPLA (fenfluramine) est indiquée dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet et au syndrome de Lennox-Gastaut, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus. Cependant, la Commission a réévalué cette spécialité le 23 octobre 2024 et lui a octroyé :

- un SMR important en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet et au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus, pharmacorésistants, **uniquement en situation de dernier recours**.
- un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM

Sa place dans la stratégie thérapeutique étant réservée uniquement en situation de dernier recours, il n'est par conséquent pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre de l'évaluation.

→ Traitements non-médicamenteux

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 indiqué chez l'enfant ou l'adulte atteint d'une épilepsie avérée, invalidante et pharmacorésistante 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.

2.3 Couverture du besoin médical

Au total, le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives médicamenteuses disponibles dans les trois indications thérapeutiques concernées. En effet, il persiste un besoin à disposer de nouveaux traitements, en particulier avec des formes galéniques adaptées aux jeunes enfants à partir de 2 ans dans l'indication d'épilepsie pharmacorésistante avec notamment :

- à l'exception de LIKOZAM (clobazam) faisant l'objet de la présente évaluation, seules deux autres benzodiazépines ont l'AMM dans l'épilepsie pharmacorésistante : URBANYL comprimé (clobazam) réservé aux patients âgés de plus de 6 ans et RIVOTRIL comprimé (clonazépam) indiqué dès la naissance ;
- le clobazam est la seule benzodiazépine recommandée en traitement de fond spécifiquement dans le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut, deux formes rares et sévères d'encéphalopathies épileptiques pharmacorésistantes débutant dans les premières années de vie (bien qu'ayant une AMM permettant son utilisation dans le

syndrome de Lennox Gastaut, l'usage du clonazépam dans cette indication est réservé aux situations d'urgence en dose de charge IV pour arrêter une crise prolongée).

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Dans le contexte de son statut de médicament hybride, l'examen initial de LIKOZAM (clobazam, suspension buvable) dans ses indications AMM qui sont communes à URBANYL (clobazam, comprimés) avait principalement reposé sur des données bibliographiques disponibles pour le clobazam. Le laboratoire n'avait 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 pharmacorésistante, 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 avaient 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. Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 21 septembre 2016 sont rappelés ci-après.

Des nouvelles données d'efficacité ont été fournies par le laboratoire à l'appui de sa seconde demande d'inscription **dans le périmètre restreint d'indication de syndrome de Dravet ou de syndrome de Lennox-Gastaut chez les enfants âgés de 2 à 6 ans** ; celles-ci ne seront cependant pas détaillées compte-tenu des limites suivantes :

- des données bibliographiques d'efficacité issues d'une revue de la littérature parmi lesquelles :
 - trois méta-analyses^{22,23} portant sur des analyses en sous-groupes selon l'utilisation concomitante ou non du clobazam et du cannabidiol (sous-groupes exploratoires non stratifiés), réalisées au cours des 4 études de phase III du cannabidiol, dans le syndrome de Dravet^{24,25} ou le syndrome de Lennox-Gastaut^{26,27,28} ; prenant en compte leur caractère exploratoire, les résultats ne seront pas détaillés ;

²² Lattanzi S, Trinkka E, Striano P et al. Cannabidiol efficacy and clobazam status: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2020 ; 61 : 1090-8.

²³ Devinsky O, Thiele EA, Wright S et al. Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2020 ; 142 : 531-40

²⁴ Devinsky O, Cross JH, Laux L et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 ; 376 : 2011-20

²⁵ Miller I, Scheffer IE, Gunning B et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020 ; 77 : 613-21.

²⁶ Devinsky O, Patel AD, Cross JH et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox–Gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 2018 ; 378 : 1888-97

²⁷ Thiele EA, Marsh ED, French JA et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 ; 391 : 1085-96

²⁸ Gunning B, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RFM et al. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2021 ; 143 : 154-163

- cinq publications (une revue, deux méta-analyses et deux analyses post-hoc)^{29,30,31,32,33} portant sur les données déjà précédemment évaluées par la Commission et n'étant par conséquent pas détaillées.

Le laboratoire a également fourni une enquête³⁴ réalisée par le centre de référence des épilepsies rares du département de neurologie pédiatrique de l'hôpital Necker (Paris) avec l'association Alliance française du syndrome de Dravet (ASD) ayant eu pour objectif d'évaluer l'expérience des patients et familles sur les formes galéniques de clobazam et principalement sur la formulation LIKOZAM 1 mg/ml, suspension buvable exclusivement disponible dans les pharmacies hospitalières ; prenant en compte le caractère descriptif de cette enquête et les limites associées (absence de précisions sur les modalités de l'enquête, faible effectif de patients sous clobazam suspension buvable (n=45/87 ; 52 %), représentativité des résultats, un quart (27,5 %) de patients adultes), les résultats ne seront pas détaillés.

Au total, les nouvelles données détaillées dans le présent avis sont les données de tolérance actualisées de LIKOZAM, suspension buvable (clobazam).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 21 septembre 2016)

3.2.1.1 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). »

²⁹ Brigo F, Jones K, Eltze C et al. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2021 ; 4 (4) :CD003277.

³⁰ Devi N, Madaan P, Ameen R et al. Short-term and long-term efficacy and safety of antiseizure medications in Lennox Gastaut syndrome: A network meta-analysis. Seizure. 2022 ; 99 :164-75.

³¹ Zhang L, Wang J, Wang C et al. Efficacy and safety of antiseizure medication for Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2022 ; 64 : 305-313.

³² Gidal BE, Wechsler RT, Sankar R et al. Deconstructing tolerance with clobazam : Post hoc analyses from an open-label extension study. Neurology. 2016 ; 87 :1806-12.

³³ Isojarvi J, Lee D, Peng G et al. Clobazam-treated patients with Lennox-Gastaut syndrome experienced fewer seizure-related injuries than placebo patients during trial OV-1012. Epilepsia. 2016 ; 57 : e113-6.

³⁴ Scorrano G, Delattre C, Leiber AE et al. Evaluating the patient needs and tolerability of Clobazam liquid formulation (LikoZam® 1 mg/mL): A French patient and care-givers' centered survey. Epilepsy Behav. 2025 ; 163 : 110183.

3.2.1.2 Etudes dans l'indication de l'épilepsie pharmacorésistante

Etude de dose de phase II : OV-1002³⁵

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 céto-gène) à dose stable depuis au moins 4 semaines.

Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) 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, au cours des 4 semaines précédant la phase de titration, respectivement de 141 (±188) et de 207 (±229) dans les deux groupes. 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).

Etude de phase III –OV-1102³⁶

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

³⁵ Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM and al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2009;50:1158-66.

³⁶ Ng YT, Conry JA, Drummond R and al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2011;77:1473-81.

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 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).

Tableau 3. Evolution du nombre de crise hebdomadaires avec chute (critères de jugement).

| | 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.

Etude de suivi –OV-1004^{37,38}

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.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 21 septembre 2016)

« 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. »

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 Cmax 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.

³⁷ 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.

³⁸ 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.

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 produits³⁹. »

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette seconde demande d'inscription

3.3.2.1 Données du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit)

Le RCP de LIKOZAM, solution buvable (clobazam) a été actualisé le 11 février 2025 afin d'être aligné sur celui d'URBANYL, comprimé (clobazam). Les principales modifications ont porté sur les rubriques suivantes du RCP :

- rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : ajout de précisions sur l'aggravation des crises lors de l'introduction du traitement, ajout de la nécessité de scrupuleusement évaluer le rapport bénéfice/risque avec la population pédiatrique et d'une durée de traitement aussi brève que possible, ajouts de précisions sur la dépendance, ajouts des altérations des fonctions psychomotrices, ajouts de précisions sur les troubles du comportement, ajouts de précisions sur le risque d'accumulation, ajouts de précisions sur la grossesse, ajouts de réactions cutanées sévères de type syndrome de Lyell, ajout de mises en garde chez les patients insuffisant respiratoire, ajout de données sur le risque suicidaire et les précautions en cas d'épisode dépressif majeur, ajout de précisions sur l'utilisation concomitante de cannabidiol (pouvant entraîner une exposition accrue au N-desméthylclobazam (N-CLB), conduisant à une augmentation des cas de somnolence et de sédation) et de la potentielle nécessité d'ajustement de la posologie du clobazam)
- rubrique « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout d'interactions avec l'oxybate de sodium (association déconseillée), ajout de précisions sur l'association avec la buprénorphine
- rubrique « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » : ajout de données issues d'étude de cohorte sur la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines lors de la grossesse, ajout de données sur l'allaitement (contre-indication pendant l'allaitement) et sur la fertilité.
- rubrique « 4.8. Effets indésirables » : ajout de précision sur la dépendance physique et psychique même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou rebond à l'arrêt du traitement, ajout des effets indésirables suivants : baisse de vigilance (fréquent), troubles des autres fonctions motrices que la marche (fréquence indéterminée), syndrome de Lyell (fréquence inconnue)

³⁹ Avis de la commission de la Transparence du 20 mai 2015 de réévaluation du SMR des benzodiazépines anxiolytiques à la demande de la Commission.

3.3.2.2 Données du PSUR (Periodic Safety Update Report)

Le laboratoire a fourni les données des PSUR couvrant les périodes du 28 août 2015 au 27 février 2016 et du 28 février 2016 au 6 février 2020.

Deux signaux ont été identifiés (œdème du pied et hypothermie), clos puis réfutés après évaluation. Par ailleurs, la FDA américaine (Food Drug Administration) a identifié un signal potentiel de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) sous clobazam. Ce signal est en cours d'évaluation (FDA, 2019).

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 21 septembre 2016)

« L'ANSM a octroyé une ATU de cohorte du 3 avril 2014 au 11 juin 2016 pour la spécialité LIKOZAM 1 mg/ml (clobazam), 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 pharmacorésistante associée à un diagnostic syndromique, principalement un syndrome de Dravet (n=33). Les 42 autres patients avaient des crises d'épilepsie pharmacorésistantes 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. »

3.4.2 Nouvelles données d'utilisation fournies à l'appui de cette seconde demande d'inscription

Depuis la précédente évaluation, aucun nouveau rapport d'ATU couvrant la période au-delà du 2 octobre 2015 n'a été disponible.

Le laboratoire a transmis les données de vente de LIKOZAM 1 mg/ml, solution buvable (clobazam) depuis l'obtention de l'AMM en 2016 :

Tableau 4. Ventes annuelles de LIKOZAM 1mg/ml en France

| Année | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|--------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Ventes (UCD) | 2 233 | 6 729 | 9 980 | 13 715 | 17 527 | 21 255 | 21 262 | 23 411 | 24 382 |

3.5 Modification du parcours de soins

Comme évoqué lors de sa précédente évaluation par la Commission en 2016, la forme en suspension buvable du clobazam a un intérêt 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.

Aucune donnée robuste ne permet cependant de démontrer l'impact supplémentaire de LIKOZAM, suspension buvable (clobazam) sur le parcours de soins par rapport aux thérapeutiques existantes, et notamment à URBANYL, clobazam sous forme de comprimés.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

La seconde demande d'inscription de LIKOZAM, suspension buvable (clobazam), repose sur les mêmes données que celles précédemment évaluées par la Commission lors de la première demande d'inscription en 2016 (avis CT du 21 septembre 2016)² ainsi que les données de tolérance actualisées.

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, tous deux à la dose unique de 10 mg, sur les AUC_{0-72} , 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).

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

Aucune donnée n'était disponible afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance des spécialités LIKOZAM (clobazam, suspension buvable) dans la prise en charge des états d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie.

4.3 Epilepsie pharmacorésistante

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

Dans cette indication de l'AMM commune à URBANYL (clobazam sous forme de comprimés), l'évaluation de l'efficacité et 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, ainsi que sur l'étude de phase I de bioéquivalence ci-dessus.

Chez l'enfant de plus de 2 ans

La demande d'inscription de LIKOZAM (clobazam sous forme de suspension buvable) dans le traitement de l'épilepsie pharmacorésistante, 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). Ces deux études ont évalué le clobazam sous forme comprimé.

L'étude de phase II OV-1002⁴⁰ 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 (\pm ET) de crises hebdomadaires avec chute après 4 semaines de traitement à dose stable est passé de 141 (\pm 188) à 91 (\pm 122) dans le groupe recevant la dose de 0,25 mg/kg/j et de 207 (\pm 229) à 32 (\pm 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-1102⁴¹ 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.

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

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^{42,43}. Au cours de cette étude, 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.

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

En termes de tolérance, les nouvelles données de pharmacovigilance n'ont pas fait apparaître de nouveaux risques que ceux déjà identifiés pour le clobazam et pour les benzodiazépines en général. Pour rappel, 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

⁴⁰ Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM and al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2009 ; 50 : 1158-66.

⁴¹ Ng YT, Conry JA, Drummond R and al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2011 ; 77 : 1473-81

⁴² 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.

⁴³ 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

accru de chutes en particulier chez le sujet âgé. L'exposition prolongée aux benzodiazépines et molécules apparentées expose à un risque de tolérance pharmacologique et un risque de dépendance psychique et physique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de LIKOZAM, suspension buvable (clobazam), sur la morbi-mortalité.

L'impact sur la qualité de vie ainsi que l'impact sur l'organisation des soins ne sont à ce jour pas démontrés.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Les nouvelles données fournies par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission (avis du 21/09/2016).

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

Pour rappel, 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 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.

Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques chez l'adulte

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.

Epilepsie pharmacorésistante chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans

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.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

- **dans l'indication de manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs) chez l'adulte** : les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.
- **dans l'indication des états d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques chez l'adulte** : Sans objet
- **dans l'indication d'épilepsie pharmacorésistante chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans** : les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2 ; à noter qu'à l'exception de LIKOZAM (clobazam), suspension buvable faisant l'objet de la présente évaluation, seules deux autres benzodiazépines ont l'AMM dans l'épilepsie pharmacorésistante : URBANYL comprimé (clobazam) réservé aux patients âgés de plus de 6 ans et RIVOTRIL comprimé (clonazépam) indiqué dès la naissance ; par ailleurs, le clobazam est la seule benzodiazépine recommandée en traitement de fond spécifiquement dans le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut, deux formes rares et sévères d'encéphalopathies épileptiques pharmacorésistantes débutant dans les premières années de vie (bien qu'ayant une AMM permettant son utilisation dans le syndrome de Lennox Gastaut, l'usage du clonazépam dans cette indication est réservé aux situations d'urgence en dose de charge IV pour arrêter une crise prolongée)

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs) chez l'adulte

En l'absence de nouvelles données, les conclusions précédentes (avis de la CT du 21 septembre 2016²) sont inchangées :

- ➔ 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.
- ➔ Les benzodiazépines entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables des benzodiazépines dans cette indication est important à court terme (en deçà de 8 à 12 semaines).
- ➔ 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 l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIKOZAM (clobazam) 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 chez l'adulte.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LIKOZAM (clobazam) 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 de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable, y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs chez l'adulte.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.3.2 Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques chez l'adulte

En l'absence de nouvelles données, les conclusions précédentes (avis de la CT du 21 septembre 2016²) sont inchangées :

- 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 (clobazam) est un traitement symptomatique.
- En l'absence de donnée, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être défini.
- 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 (clobazam).

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

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de LIKOZAM (clobazam) 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'excitation et de l'agitation chez les patients adultes atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques.

5.3.3 Epilepsie pharmacorésistante chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans

- 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.
- 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

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert avec un besoin à disposer de nouveaux traitements en particulier avec des formes galéniques adaptées aux jeunes enfants à partir de 2 ans dans l'indication d'épilepsie pharmacorésistante ; il convient notamment de souligner que le clobazam est la seule benzodiazépine recommandée en traitement de fond spécifiquement dans le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut, deux formes rares et sévères d'encéphalopathies épileptiques pharmacorésistantes débutant dans les premières années de vie et que la seule spécialité à base de clobazam commercialisée (URBANYL, comprimé) n'est réservée qu'aux patients âgés de 6 ans et plus,
- de la réponse à un besoin médical de disposer de formes galéniques adaptées à l'administration chez le jeune enfant et chez les adultes avec des troubles de la déglutition malgré :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
 - mais d'un impact potentiellement positif attendu sur l'organisation des soins,

LIKOZAM (clobazam) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'épilepsie pharmacorésistante chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIKOZAM (clobazam) est important dans 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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LIKOZAM (clobazam) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans 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.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs) chez l'adulte

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 chez l'adulte.

5.4.2 Etats d'excitation et d'agitation dans la schizophrénie et autres troubles psychotiques chez l'adulte

Sans objet.

5.4.3 Epilepsie pharmacorésistante chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans

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, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives.

5.5 Population cible

La population cible de LIKOZAM (clobazam) n'est pas susceptible d'être modifiée depuis la précédente évaluation par la Commission (avis CT du 21/09/2016²).

Pour rappel, la population cible était estimée à 160 000 à 180 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ 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.