

ANNEXE AVIS N° 2016.0044/SEM DU 8 JUIN 2016

**IDENTIFICATION DES ALTERNATIVES POUR UN MEDICAMENT
POST-ATU, PRE-INSCRIPTION**

LIKOZAM 1 mg/ml, suspension buvable

Laboratoire ADVICENNE

DCI	clobazam
Code ATC (2016)	N05BA09 (anxiolytiques)
Motif de l'examen	Identification des alternatives d'un médicament ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation, conformément à l'article L162-16-5-2 du code de la sécurité sociale
Indication validée par l'AMM	<p>"LIKOZAM est une 1,5-benzodiazépine indiquée chez l'adulte pour le traitement symptomatique à court terme (2-4 semaines) de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable. Dans le traitement des états d'anxiété associés à des troubles affectifs, LIKOZAM doit être utilisé en association avec des traitements adéquats pour le trouble sous-jacent.</p> <p>Chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques, l'utilisation de benzodiazépines n'est recommandée que pour la prise en charge des symptômes à court terme de l'excitation et de l'agitation. Les benzodiazépines ne possèdent pas de propriétés antipsychotiques.</p> <p>Likozam peut être utilisé en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace: traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques / cloniques, crises myocloniques, crises d'absence)."</p>
Indication définie dans l'ATU de cohorte	<p>"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."</p>

01 CONTEXTE

La spécialité LIKOZAM (clobazam) faisait l'objet d'une ATU de cohorte dans l'indication suivante : "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."

Cette spécialité a obtenu l'AMM dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle en date du 10 février 2016, dans l'indication suivante :

"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)."

L'ANSM a saisi la HAS le 20 mai 2016 afin qu'elle identifie, le cas échéant, les alternatives thérapeutiques prises en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES N'AYANT PAS FAIT L'OBJET D'UNE ATU

Les indications de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité LIKOZAM (clobazam) qui n'ont pas fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte sont :

- traitement symptomatique à court terme (2-4 semaines) de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable.
- traitement des états d'anxiété associés à des troubles affectifs en association avec des traitements adéquats pour le trouble sous-jacent.
- 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
- 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), en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes n'ayant pas de difficultés de déglutition.

03 ALTERNATIVES DISPONIBLES

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

Les alternatives disponibles dans l'indication de l'anxiété sévère et invalidante chez l'adulte sont les spécialités URBANYL, à base de clobazam, en comprimés.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge
URBANYL Comprimés 10mg et 20mg (clobazam) SanofiAventis	Chez l'adulte: traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.	20/05/2015 (RI)	Important	65%

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge
LOXAPAC Comprimés 25, 50, 75 mg Solution buvable 25 mg/1mL (loxapine) EISAI SAS	LOXAPAC est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans dans le traitement des : • Etats psychotiques aigus.	07/11/2012 (RI)	Important	65%
ADASUVE poudre pour inhalation (loxapine) BIOPROJET PHARMA	« Contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Les patients doivent recevoir un traitement régulier immédiatement après le contrôle des symptômes d'agitation aiguë. »	28/05/2014 (Inscription)	Important	65%

Epilepsie pharmacorésistante

Les alternatives dans cette indication sont :

- les spécialités URBANYL, à base de clobazam en comprimés, chez les patients adultes et enfants de plus de 6 ans sans difficultés de déglutition ;
- les spécialités RIVOTRIL, une autre benzodiazépine à base de clonazépam, notamment la forme en solution buvable ayant une indication similaire qui peut être utilisés chez l'enfant de moins de 6 ans ou moins et chez l'adulte ayant des difficultés de déglutition. Sa prescription est réservée aux spécialistes en Neurologie et en Pédiatrie.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans				
URBANYL Comprimés 10mg et 20mg (clobazam) SanofiAventis	En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans : • Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox- Gastaut; • Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	20/05/2015 (RI)	Important	65 %
Chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans				
RIVOTRIL Comprimé et solution buvable (clonazépam) Roche	Traitement de l'épilepsie, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique : • Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut.	19/10/2011	Important (enfant) Modéré (adulte)	65 %

	• Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.			
--	--	--	--	--

04 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble de ces informations, le Collège de la HAS conclut que :

► Dans les indications validées par l'AMM dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle qui n'ont pas fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation décrites au paragraphe 02, **il existe des alternatives thérapeutiques** prises en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale.