

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

oxazéпам

**OXAZÉPAM ARROW 5 mg
et 25 mg,****comprimé et comprimé sécable****Inscription : Primo-inscription****Hybride****Adopté par la Commission de la transparence le 25 septembre 2024**

- Anxiolytique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans :

- le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ;
- la prévention et le traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Pas de progrès par rapport aux spécialités de référence SERESTA 10 mg, comprimé et SERESTA 50 mg, comprimé sécable déjà inscrites.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un hybride
Précisions	Les spécialités OXAZÉPAM ARROW 5 mg comprimé et 25 mg comprimé sécable sont des hybrides des spécialités de référence SERESTA 10 mg, comprimé et SERESTA 50 mg, comprimé sécable. Elles diffèrent des spécialités de référence par leurs dosages. Pour rappel, dans son avis du 7 septembre 2016, la Commission a octroyé aux spécialités SERESTA (oxazépam) un service médical rendu important dans ses indications AMM ¹ .
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « OXAZÉPAM ARROW est indiqué chez les adultes dans : – le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ; – la prévention et le traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique. »
DCI (code ATC) Présentations concernées*	Oxazépam (N05BA04) OXAZÉPAM ARROW 5 mg, comprimé – plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 60 comprimé(s) (CIP : 34009 302 940 7 9) OXAZÉPAM ARROW 25 mg, comprimé sécable – plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 60 comprimé(s) (CIP : 34009 302 940 8 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ARROW GENERIQUES (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : 17 avril 2024 Date des rectificatifs et teneur : Sans objet. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui/Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Prescription limitée à 12 semaines
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 25 septembre 2024.

2. Complément d'informations

A noter que les spécialités OXAZÉPAM ARROW 5 mg comprimé et 25 mg comprimé sécable, faisant l'objet du présent avis, sont conditionnées en boîte de 60 comprimés, tandis que les spécialités de référence SERESTA 10 mg, comprimé et SERESTA 50 mg, comprimé sécable, sont respectivement conditionnées en boîtes de 30 et 20 comprimés.

¹ Avis de la Commission du 7 septembre 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983951/fr/seresta-oxazepam [accès le 19/09/2024]

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

➔ Traitements médicamenteux

3.1.1 Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes

Il est rappelé que la mise en place de règles d'hygiène de vie favorable, la prise en charge des causes de l'anxiété et les traitements non médicamenteux proposés dans cette indication doivent précéder la prescription de benzodiazépines (le traitement de fond des troubles anxieux repose lui sur les psychothérapies et des options thérapeutiques validées, essentiellement des antidépresseurs)².

La prescription de benzodiazépines doit s'inscrire dans une stratégie de traitement symptomatique à court terme dans un contexte de crise d'angoisse ou d'anxiété de fond. Elle doit toujours être associée à un traitement antidépresseur dans le traitement des dépressions caractérisées ou aux autres traitements spécifiques dans le cas d'autres troubles psychiatriques. Elle sera envisagée en seconde intention dans les troubles anxieux.

Les traitements suivants appartenant à la classe des benzodiazépines sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans l'indication d'anxiété :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
SERESTA 10 mg, comprimé SERESTA 50 mg, comprimé (oxazépam) NEURAXPHARM FRANCE Et génériques	Oui	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sé- vères et/ou invalidantes.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
TEMESTA 1 et 2,5 mg, com- primé sécable (lorazepam) NEURAXPHARM FRANCE et génériques	Oui	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sé- vères et/ou invalidantes.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
LEXOMIL 6 mg, comprimé quadrisécable (bromazepam) CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GmbH et génériques	Oui	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sé- vères et/ou invalidantes.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
LYSANXIA 10 mg, comprimé	Oui	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sé- vères et/ou invalidantes.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

² Haute Autorité de Santé - Fiche de bon usage des médicaments : Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? – ac-
tualisée le 11 juillet 2024 : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete

LYSANXIA 40 mg, comprimé sécable LYSANXIA 15 mg/ml, solution buvable en gouttes (prazépam) ALFASIGMA S.P.A. Et génériques						
VERATRAN 5 mg, comprimé VERATRAN 10 mg, comprimé sécable (clotiazépam) AMDIPHARM LTD	Oui	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.	20/05/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui
XANAX 0,25 mg et 0,50 mg, comprimé sécable (alprazolam) VIATRIS UP et génériques	Oui	Traitement symptomatique de courte durée des manifestations anxieuses chez l'adulte.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
URBANYL 5 mg, gélule URBANYL 10 mg, comprimé sécable URBANYL 20 mg, comprimé (clobazam) ATNAHS PHARMA FRANCE	Oui	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes chez l'adulte.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
TRANXENE 5 mg, 10 mg et 20 mg, gélule (clorazépate dipotassique) NEURAXPHARM FRANCE	Oui	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes chez l'adulte.	29/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
VALIUM 10 mg, comprimé sécable (diazépam) ATNAHS PHARMA NETHERLANDS B.V. Et génériques	Oui	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes chez l'adulte.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
VICTAN 2 mg, comprimé pelli- culé sécable (loflazépate d'éthyle) NEURAXPHARM FRANCE	Oui	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes chez l'adulte.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
NORDAZ 7,5 mg, comprimé sécable NORDAZ 15 mg, comprimé quadrisécable BOUCHARA-RECORDATI	Oui	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes chez l'adulte.	20/05/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui

3.1.2 Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Les benzodiazépines restent le traitement (préventif et symptomatique) de première intention du syndrome de sevrage alcoolique. Les recommandations ne permettent pas de privilégier l'une des benzodiazépines. Les benzodiazépines à demi-vie longue préviennent le mieux les crises comitiales mais

présentent un risque d'accumulation en cas d'insuffisance hépatocellulaire En pratique, le choix est adapté à l'état du patient et à l'objectif du traitement (préventif ou symptomatique). Dans la majorité des cas, la voie orale est suffisante. Lorsque le traitement per os est impossible, la voie intraveineuse est utilisée. La durée de traitement par benzodiazépine doit être brève, de l'ordre de 8 à 10 jours^{3,4}.

Les traitements suivants appartenant à la classe des benzodiazépines sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans l'indication de traitement du syndrome de sevrage alcoolique :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
SERESTA 10 mg, comprimé SERESTA 50 mg, comprimé (oxazépam) NEURAXPHARM FRANCE Et génériques	Oui	Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
TEMESTA 1 et 2,5 mg, comprimé sécable (lorazepam) NEURAXPHARM FRANCE et génériques	Oui	Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
LEXOMIL 6 mg, comprimé quadrisécable (bromazepam) CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Et génériques	Oui	Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
LYSANXIA 10 mg, comprimé LYSANXIA 40 mg, comprimé sécable LYSANXIA 15 mg/ml, solution buvable en gouttes (prazépam) ALFASIGMA S.P.A. Et génériques	Oui	Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
VERATRAN 5 mg, comprimé VERATRAN 10 mg, comprimé sécable (clotiazépam) AMDIPHARM Ltd	Oui	Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	20/05/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui
XANAX 0,25 mg et 0,50 mg, comprimé sécable (alprazolam) VIATRIS UP	Oui	Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

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

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

et génériques						
URBANYL 5 mg, gélule URBANYL 10 mg, comprimé sécable URBANYL 20 mg, comprimé (clobazam) ATNAHS PHARMA FRANCE	Oui	Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
TRANXENE 5 mg, 10 mg et 20 mg, gélule (clorazépate dipotassique) NEURAXPHARM FRANCE	Oui	Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	29/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
VALIUM 10 mg, comprimé sécable (diazépam) ATNAHS PHARMA NETHERLANDS B.V. Et génériques	Oui	Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
VICTAN 2 mg, comprimé pelliculé sécable (loflazépate d'éthyle) NEURAXPHARM FRANCE	Oui	Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
NORDAZ 7,5 mg, comprimé sécable NORDAZ 15 mg, comprimé quadrisécable BOUCHARA-RECORDATI	Oui	Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	20/05/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui

➔ Traitements non-médicamenteux

Les traitements non médicamenteux proposés dans l'anxiété (psychothérapies structurées) doivent précéder la prescription de benzodiazépines.

3.2 Service Médical Rendu

3.2.1 Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes

- ➔ Les manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes peuvent évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ➔ OXAZÉPAM ARROW entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.
- ➔ La prescription de benzodiazépines anxiolytiques doit s'inscrire dans une stratégie de traitement symptomatique 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 au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1). 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

OXAZÉPAM ARROW 5 mg, comprimé et OXAZÉPAM ARROW 25 mg, comprimé sécable ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux spécialités de référence respectives SERESTA 10 mg, comprimé et SERESTA 50 mg, comprimé sécable (oxazépam).

La Commission considère que le service médical rendu par OXAZÉPAM ARROW 5 mg, comprimé, et OXAZÉPAM ARROW 25 mg, comprimé sécable, est important dans cette indication.

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

- Le délirium tremens et les manifestations du sevrage alcoolique peuvent avoir une évolution fatale s'ils ne sont pas prévenus ou traités.
- OXAZÉPAM ARROW entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive ou symptomatique. Dans la majorité des cas, la voie orale est suffisante. Lorsque la voie orale n'est pas possible, chez les patients particulièrement perturbés ou ayant des co-morbidités somatiques, surtout ceux ayant un delirium tremens, l'administration d'une benzodiazépine par voie intraveineuse est préférable.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.
- OXAZÉPAM ARROW est un traitement de 1^{ère} intention dans cette indication au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

OXAZÉPAM ARROW 5 mg, comprimé et OXAZÉPAM ARROW 25 mg, comprimé sécable, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux spécialités de référence respectives SERESTA 10 mg, comprimé, et SERESTA 50 mg, comprimé sécable (oxazépam).

La Commission considère que le service médical rendu par OXAZÉPAM ARROW 5 mg, comprimé, et OXAZÉPAM ARROW 25 mg, comprimé sécable, est important dans cette indication.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

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

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont des hybrides qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités de référence SERESTA 10 mg, comprimé, et SERESTA 50 mg, comprimé sécable, déjà inscrites.

3.4 Population cible

L'introduction des spécialités OXAZÉPAM ARROW 5 mg, comprimé, et OXAZÉPAM ARROW 25 mg, comprimé sécable, dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible des patients relevant d'un traitement par SERESTA (oxazépam).

3.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Les posologies de OXAZÉPAM ARROW chez l'adulte sont :

- anxiété : la posologie habituelle chez les adultes est : 10 mg, 3 à 4 fois par jour ; le comprimé dosé à 50 mg est le plus adapté dans les cas sévères et en psychiatrie. La posologie habituelle est de 25 à 150 mg/jour en 3 ou 4 prises. La dose peut être augmentée de 25 à 50 mg par jour jusqu'à obtention de l'effet souhaité.
- sevrage alcoolique : 15 à 30 mg 3 ou 4 fois par jour. Chez le sujet âgé ou l'insuffisant rénal : il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

Les durées du traitement doivent être aussi brève que possible avec une réévaluation régulière de l'indication :

- anxiété : la durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (voir rubrique 4.4 du RCP).
- prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

Par conséquent, le conditionnement en boîte de 60 comprimés des spécialités OXAZÉPAM ARROW 5 mg, comprimé et OXAZÉPAM ARROW 25 mg n'est pas adapté aux conditions de prescription en ville relatives à une durée de traitement la plus brève possible. La Commission estime qu'un conditionnement pour un traitement de courte durée (une semaine) contenant le moins d'unité de prises serait adapté au traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

→ Autres recommandations

Par ailleurs, la Commission maintient ses recommandations relatives à l'usage des benzodiazépines :

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

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

La Commission rappelle également la mise à jour récente des fiches de bon usage relatives à la place des benzodiazépines dans l'anxiété² et dans l'insomnie⁵.

⁵ Haute Autorité de Santé - Fiche de bon usage des médicaments : Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? – actualisée le 11 juillet 2024 : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie