



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHESE D'AVIS

20 OCTOBRE 2021

midazolam

MIDAZOLAM MYLAN 1 mg/ml, 5 mg/ml solution injectable ou rectale

Extension d'indication
Mise à disposition en ville

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement **en ville et à l'hôpital** dans l'indication de **sédation en unité de soins palliatifs**.

MIDAZOLAM MYLAN est remboursable en ville uniquement dans cette indication.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la sédation en soins palliatifs.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans l'indication de la sédation en soins palliatifs

Les pratiques sédatives en situations palliatives ont fait l'objet de recommandations de la HAS en 2020.

Les médicaments cités n'ont pas d'indication validée par une AMM, hormis les spécialités à base de midazolam.

Il existe deux catégories de pratiques sédatives :

- les sédations proportionnées, c'est-à-dire de profondeur et de durée proportionnelles au soulagement du symptôme, certaines situations de détresse vitale nécessitent un soulagement urgent (syndrome d'asphyxie, hémorragie grave par exemple) ;
- les sédations profondes et continues provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès (SPCMD).

Les SPCMD provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès ont pour objectif un niveau de profondeur de la sédation (Richmond Agitation - Sedation Scale [RASS] - 4, - 5), quels que soient les besoins liés à la souffrance du patient. Dans ce contexte, les traitements de maintien artificiel en vie, dont la nutrition et l'hydratation, doivent être arrêtés.

Les indications, le processus de décision, l'organisation, l'évaluation et la surveillance d'une SPCMD ont été développés dans le guide du parcours de soins de la HAS, et notamment l'obligation de la procédure collégiale prévue par la loi. Cette obligation collégiale est maintenue en pratique ambulatoire.

En dehors du cadre particulier de la SPCMD, la réalisation d'une sédation proportionnée en situation palliative n'est recommandée qu'après mise en œuvre de l'ensemble des bonnes pratiques de contrôle des symptômes. Une sédation n'est pas le traitement d'un symptôme ou d'une souffrance encore incorrectement évaluée ou traitée.

Une évaluation clinique est recommandée tout au long des pratiques sédatives pour évaluer leurs effets et détecter une efficacité insuffisante, à l'aide d'outils d'évaluation standardisés (cf. guide du parcours de soins de la HAS).

Outre l'évaluation clinique de l'équipe de soins, les trois critères qui conduiront à adapter les posologies, ajouter un médicament ou en changer, sont :

- la profondeur de la sédation, évaluée à l'aide de l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS) ;
- le degré de soulagement du patient : soulagement du symptôme réfractaire à l'aide d'échelles d'hétéro-évaluation ;
- les effets indésirables : réveil avec syndrome confusionnel, tachyphylaxie avec nécessité d'augmenter les doses, dépression respiratoire, vomissements, etc.

Dans les SPCMD, l'utilisation des antalgiques doit être systématique, qu'ils soient introduits, poursuivis ou renforcés.

Dans tous les cas, des antalgiques seuls, notamment les opioïdes, ne peuvent pas être utilisés comme sédatifs.

Les aspects organisationnels et les profils différents des patients sont à prendre en compte selon le contexte de soins, notamment à domicile, en EHPAD et autres établissements médico-sociaux.

L'équipe qui prend en charge le patient s'appuie sur les structures disponibles disposant d'une équipe ayant les compétences en soins palliatifs, notamment les réseaux, Equipe Mobile de Soins Palliatifs (EMSP) extra-hospitalière et/ou HAD lorsque le patient est à domicile. En leur absence, elle doit prendre contact avec une équipe spécialisée en soins palliatifs pour avoir un médecin référent, compétent en soins palliatifs, prévenu et joignable pour des conseils pharmacologiques (cf. guide du parcours de soins de la HAS).

L'élaboration d'un protocole ou de prescriptions anticipées est recommandée afin d'anticiper des pratiques sédatives adaptées à ces situations d'urgence et au lieu de soins concerné.

Les pratiques sédatives, y compris la SPCMD, peuvent se réaliser en tout lieu de soins, y compris au domicile. Cependant, en cas de réalisation hors secteur hospitalier et du fait des contraintes organisationnelles, la possibilité d'une hospitalisation de recours doit être envisagée.

Médicaments utilisés dans les sédations proportionnées

Le midazolam est recommandé en première intention dans le cadre des sédations proportionnées. L'administration s'effectue autant que possible par voie intraveineuse. Si aucun abord veineux n'est accessible, la voie sous-cutanée est à utiliser.

En cas d'efficacité insuffisante, il est recommandé d'envisager rapidement des médicaments sédatifs de deuxième intention. En fonction du médicament sédatif de deuxième intention, le midazolam sera poursuivi ou progressivement arrêté. Le relais du midazolam par une autre benzodiazépine et l'association de plusieurs benzodiazépines entre elles ne sont pas recommandés.

Les neuroleptiques sont les médicaments de deuxième intention, notamment la chlorpromazine en cas de sédation IV et la lévomépromazine, plus sédative, en cas de sédation SC.

Dans cette situation, l'avis d'un médecin expérimenté dans les pratiques sédatives pour la prescription est recommandé. Une disponibilité et une compétence des soignants surveillant la sédation sont également nécessaires.

D'autres molécules peuvent être utilisées en deuxième intention, à condition d'être prescrites par un médecin expérimenté, et administrées dans un contexte de surveillance adapté, parmi lesquelles :

- la kétamine, notamment en cas de douleur associée (potentialisation, co-antalgie) ;
- le propofol ;
- la dexmédétomidine.

Le phénobarbital et le gamma hydroxybutyrate (oxybate) ne sont désormais plus des traitements utilisés dans ces situations.

Médicaments utilisés dans la sédation profonde et continue, maintenue jusqu'au décès (SPCMD)

Une surveillance rapprochée de l'efficacité et de la tolérance de la sédation par un(e) infirmier(e) et la collaboration avec une équipe spécialisée en soins palliatifs sont recommandées pour toute SPCMD étant donné l'effet sédatif attendu.

Bien que les benzodiazépines soient à risque de tachyphylaxie en cas d'administration prolongée, le midazolam injectable est recommandé comme médicament de première intention également dans le cadre des SPCMD. Il est recommandé d'administrer le midazolam par voie intraveineuse. En cas d'administration intraveineuse impossible, la voie sous-cutanée peut être envisagée.

L'association à un antalgique est préconisée pour éviter tout risque de douleur.

Les molécules de deuxième intention sont similaires à celles décrites pour les sédations proportionnées.

En cas d'efficacité insuffisante de la sédation, un transfert vers un service d'hospitalisation est recommandé.

Contextes spécifiques de la pratique liés au lieu de prise en charge

Le lieu de prise en charge conditionne également les produits utilisés en fonction de la formation et de l'expérience des médecins référents en soins palliatifs et de l'équipe soignante ainsi que des capacités de surveillance.

- Pratiques sédatives dans les services de médecine, chirurgie, obstétrique

Dans une unité hospitalière comportant des lits identifiés en soins palliatifs comme dans les unités de soins courants, le choix des produits est conditionné par leur disponibilité, l'expérience de l'équipe médicale et soignante et le degré d'implication et de disponibilité des référents spécialisés en soins palliatifs.

- Pratiques sédatives dans les unités de soins palliatifs

Dans une unité fixe de soins palliatifs, les conditions organisationnelles de mise en œuvre d'une sédation sont a priori réunies, avec en particulier des équipes expérimentées.

- Pratiques sédatives dans les services de réanimation

Les conditions organisationnelles de mise en œuvre sont aussi réunies, avec en particulier des équipes expérimentées dans la pratique sédative. Une concertation avec des référents spécialisés en soins palliatifs doit être encouragée, en particulier dans le processus décisionnel et dans les modalités médicamenteuses en cas de sédation proportionnée. La formalisation de protocoles de service est recommandée. Si le malade est déjà sédaté et que les objectifs fixés sont atteints, il n'est pas nécessaire de changer de médicament. Quel que soit le type de pratique sédative, si l'objectif n'est pas atteint ou en cas de soins qui pourraient être source d'inconfort, il est recommandé d'administrer des bolus supplémentaires avec ou sans adaptation de la dose continue.

- Pratiques sédatives à domicile, en EHPAD ou d'autres établissements médico-sociaux

Dans le cadre des sédations proportionnées, le midazolam reste le traitement de première intention. Lorsque la prise en charge médicamenteuse de deuxième intention est insuffisante (telle que l'association midazolam – neuroleptique), un transfert en service spécialisé doit être discuté.

Pour la sédation profonde et continue, maintenue jusqu'au décès, sa réalisation à domicile nécessite systématiquement l'appui d'une équipe spécialisée en soins palliatifs, dans les conditions définies selon la fiche de synthèse de la HAS « Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? », en particulier pour les modalités d'administration, d'adaptation et de surveillance des médicaments, ainsi que l'accompagnement des proches et professionnels.

En plus des critères d'exigibilité prévus par la loi, une attention particulière doit être accordée à la faisabilité opérationnelle de la sédation, au résultat attendu (profondeur de la sédation), notamment en termes de confort et de sécurité pour la personne malade, à la place et au vécu des proches. Le midazolam est recommandé en première intention, en administration intraveineuse.

Les conditions de mise en œuvre de la SPCMD sont les suivantes (cf. guide du parcours de soins de la HAS) et doivent être strictement respectées :

- procédure collégiale préalable définie par voie réglementaire ;
- présence d'un médecin lors de la titration ;
- médecin joignable 24 h/24 avec possibilité de visites médicales à domicile ;
- personnel formé aux techniques, à l'administration et à la surveillance des thérapeutiques utilisées ;
- équipes ou réseau de soins palliatifs associés même en HAD ;
- disponibilité d'un lit de repli, de préférence en unité de soins palliatifs, ou à défaut dans un service ayant une bonne maîtrise des pratiques sédatives.

Synthèse de la place de MIDAZOLAM MYLAN dans la stratégie thérapeutique :

Dans l'indication de sédation en soins palliatifs, comprenant la sédation proportionnée et la sédation profonde et continue, MIDAZOLAM MYLAN (midazolam) est un médicament de première intention selon les recommandations de la HAS, pour une utilisation à la fois à l'hôpital et en ville, sous condition du respect des prérequis du parcours de soins recommandé.

Les indications relatives à l'anesthésie et la sédation en unité de soins intensifs concernent par nature uniquement les structures hospitalières, où le midazolam garde sa place importante dans la prise en charge des patients.

Dans l'indication relative à la sédation vigile, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale, compte tenu de la sévérité des patients visés par cette indication et/ou de leur surveillance indispensable à l'aide moyens humains et techniques liés à la pathologie mais aussi à l'administration de midazolam, cette dernière ne doit être effectuée que dans des structures de soins adaptées et non au domicile du patient.

Au total, dans les indications concernant la sédation vigile, l'anesthésie et la sédation en unité de soins intensifs, MIDAZOLAM MYLAN (midazolam) n'est pas destiné à être utilisé en ville.

► Recommandations particulières

Concernant les conditions de prescription du midazolam, il est notamment rappelé que, lorsque le midazolam est indiqué pour une sédation en soins palliatifs, l'administration peut être réalisée en tout lieu de soins, y compris au domicile. Néanmoins, elle nécessite systématiquement l'appui d'une équipe spécialisée en soins palliatifs. L'équipe qui prend en charge le patient doit s'appuyer sur les structures disponibles disposant d'une équipe ayant les compétences en soins palliatifs (notamment les réseaux, les équipes mobiles de soins palliatifs (EMSP) extrahospitalières et/ou d'hospitalisation à domicile (HAD) lorsque le patient est à domicile). En leur absence, elle doit prendre contact avec une équipe spécialisée en soins palliatifs pour avoir un médecin référent, compétent en soins palliatifs, prévenu et joignable pour des conseils pharmacologiques. Un médecin et un(e) infirmier(ère) doivent être joignables 24 h/24, l'infirmier(ère) devant pouvoir se déplacer.

La Commission recommande donc que lorsqu'une prescription de midazolam est envisagée dans cette indication, l'équipe soignante soit accompagnée par une équipe de soins palliatifs et de HAD, impliquant la formalisation d'une organisation en réseau de soins adaptée.

Si ces conditions ne sont pas réunies, une prise en charge hospitalière doit être privilégiée.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr.