



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juillet 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. LORAZEPAM XILMAC - Examen – Inscription

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons passer au dernier dossier.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il s'agit de LORAZEPAM. Nous avons Francis Bonnet et Albert Trinh Duc comme rapporteurs, qui ont fait un rapport commun ou en tout cas complémentaire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez la demande d'inscription du LORAZEPAM XILMAC 4, donc le lorazépam 4 milligrammes par millilitre en solution injectable, qui est administrable par voie intramusculaire et intraveineuse avec une demande d'inscription sur la liste des collectivités dans deux indications, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans comme prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic, et pour le traitement symptomatique des états anxieux aigus et de l'agitation chez les patients qui pour une raison quelconque ne peuvent pas prendre de médicament par voie orale.

Cette spécialité a obtenu une AMM décentralisée le 7 janvier 2022 et le laboratoire revendique pour les deux indications un SMR important, une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Concernant les données disponibles, la demande s'appuie sur trois études bibliographiques qui ont été réalisées entre 1976 et 2022, randomisées, en double aveugle, avec d'une part pour la prémédication deux études monocentriques comparant le lorazépam intramusculaire au diazépam intramusculaire en prémédication d'un curetage utérin programmé ou d'une chirurgie programmée.

Il y avait une étude multicentrique pour les états anxieux aigus et d'agitation, comparant l'olanzapine intramusculaire versus le placebo intramusculaire dans une sous-population de patients adultes âgés de 55 ans hospitalisés ou résidant en maison de retraite avec une maladie neurodégénérative. Les patients étaient randomisés dans un groupe de traitement sous lorazépam intramusculaire, ce qui fait que des comparaisons intergroupes ont été réalisées en tant qu'analyses secondaires exploratoires.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise de Francis Bonnet et Albert Trinh Duc. Il n'y avait pas de contribution d'association de patients.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Qui prend la parole de Francis ou Albert ?

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Je vais commencer. Nous nous sommes réparti le travail avec Albert. Je vais vous parler de l'indication de prémédication. Ensuite, Albert parlera du traitement des états anxieux, d'agitation, etc. Pour donner le contexte, on n'est plus dans le contexte d'une maladie rare puisqu'il y a plus de 10 millions de Français anesthésiés chaque année. Classiquement, on parle de prémédication.

En fait, au cours des vingt à trente dernières années, puisqu'il faut remonter même au-delà si l'on en croit les études qui sont présentées dans le dossier, il y a une tendance vraiment à l'abandon de la prémédication.

Pourquoi ? D'une part, il y a le développement de la chirurgie ambulatoire, qui fait que la prémédication peut être un inconvénient dans ce contexte-là, parce que les gens arrivent de chez eux, et d'autre part on souhaite qu'ils repartent chez eux également le plus rapidement possible. Dans le même ordre d'idée, il y a ce qu'on appelle le JO, c'est-à-dire les gens qui sont hospitalisés, mais qui se présentent le jour de leur intervention à l'hôpital.

S'est développé dans les circuits patients ce qu'on appelle les patients debout. C'est-à-dire que les patients circulent debout avant d'être opérés dans le bloc opératoire et s'installent directement sur la table d'opération. Cela veut dire qu'ils sont vraiment actifs, ce qui est en partie incompatible avec l'un des premiers objectifs classiques de la prémédication, qui est la sédation.

Au fil des années, on a vu donc régresser ces prémédications qui au début étaient lourdes, avec des opiacés, des benzodiazépines, etc., du fait de la crainte de cette sédation, qui en plus est très aléatoire et qui peut même entraîner des complications notamment chez les sujets âgés avec des possibilités de micro-inhalation.

Après, il y a le problème de la réduction de la mémorisation, notamment avec les benzodiazépines, bien sûr. En fait, ce n'est pas vraiment un objectif souhaité ni souhaitable, ni par les patients ni par les soignants. Cet objectif qui était parfois mis en avant est considéré comme de moins en moins intéressant.

Il y a toutefois encore des patients qui sont prémédiqués, bien sûr, et dans ce contexte-là, la voie intramusculaire, qui serait celle du lorazépam, est vraiment une régression de dix pas en arrière puisque c'est considéré comme douloureux, avec une résorption aléatoire également, donc si on fait une prémédication encore aujourd'hui, c'est plutôt par voie orale.

Enfin, concernant les comparateurs, le diazépam n'est plus un comparateur parce que c'est un produit qui a une demi-vie de l'ordre de 48 heures, avec donc des effets rémanents importants. Les seuls comparateurs aujourd'hui seraient le midazolam, c'est-à-dire l'HYPNOVEL per os, et l'hydroxyzine.

Les deux études présentées ont plus de quarante ans. C'est l'étude de comparaison du lorazépam avec le diazépam, et une autre versus placebo qui est par voie intramusculaire. Le groupe qui a fait la deuxième étude a d'ailleurs fait une autre étude dans les années 1980 qui conclut d'ailleurs à ce que l'administration sublinguale soit plus efficace que l'administration intramusculaire, mais cette étude n'est pas dans le dossier.

Sur la diapositive suivante, l'étude la plus intéressante n'est pas dans le dossier non plus. C'est une étude française dont le premier auteur est Axel Maurice Szamburski, qui a été faite à Marseille. C'est une étude qui a vraiment amené à un tournant, et notamment à accentuer la tendance dont je vous ai parlé. Elle a été publiée en 2015 dans le *Jamal*. C'est une étude randomisée avec 1 062 patients inclus qui ont été répartis en trois groupes : un groupe lorazépam, un groupe « pas de prémédication » et un groupe placebo. C'est randomisé et en

double aveugle. Les patients ont été évalués à l'aide d'un certain nombre de questionnaires qui sont validés.

Le premier est le questionnaire APAIS. C'est celui qui évalue des composantes d'anxiolyse pour les patients. Après, il y a le score PQRS. C'est le score de récupération fonctionnelle, pourrait-on dire, après intervention. Il y a aussi un score global de satisfaction post-opératoire, qui est le score EVAN-G, qui également évalue un certain nombre de critères de récupération qui sont indiqués sur les deux diagrammes que je commenterai après.

Ce qu'il faut retenir, c'est que sur le score préopératoire APAIS, il n'y a strictement aucune différence globale entre 0 et 100 entre les trois groupes, puisque le scoring global est strictement identique, et ensuite, quand on va composante par composante, c'est également exactement la même chose.

Sur la notion de réduction de l'anxiété du fait d'une prémédication par le lorazépam en l'occurrence à la dose de 2,5 milligrammes, on n'a donc pas d'effet démontré.

Sur les scores de récupération, on voit ici la récupération cognitive, émotionnelle, physiologique, la nociception et la possibilité de reprendre des activités. On voit que sur le plan cognitif, les patients qui ont reçu du lorazépam ont des scores moins bons, ou plus exactement, le pourcentage de patients qui ont récupéré 40 minutes après l'intervention est moins important dans le groupe lorazépam.

On a exactement la situation de la prémédication aujourd'hui en l'occurrence par une benzodiazépine, en l'occurrence par le lorazépam, qui est qu'en matière d'anxiolyse, on ne fait pas mieux qu'un accord bienveillant chez les patients informés à qui on allait expliquer ce qui allait leur arriver en les prenant bien en charge. Par contre, on a les inconvénients de la sédation et de l'amnésie induites par une prémédication.

Pour conclure sur cette première partie, j'aurais tendance à dire que le SMR est insuffisant du fait notamment de cette étude qui est ajoutée dans le dossier.

Je laisse Albert poursuivre sur la partie urgence.

M. le Dr TRINH THUC, membre de la CT. - Pour ce qui me concerne, la situation est à la fois plus simple, mais pas obligatoirement moins compliquée puisqu'en fait, l'utilisation des benzodiazépines dans cette indication n'a pas fait l'objet de beaucoup de littérature. L'exemple que nous a donné le laboratoire, le comparant avec l'olanzapine et le placebo en troisième bras, montre une efficacité, mais une efficacité relative avec une méthodologie que nous ne reprendrons pas, parce qu'il faudrait reprendre toutes les études et elles sont nombreuses.

Simplement, ce que l'on peut dire, c'est qu'il y a une Cochrane qui a été faite sur le sujet et qui montrait que peut-être il y avait un petit effet, mais que la méthodologie de toutes les études qui ont été regroupées n'a pas permis de faire de méta-analyse parce qu'il y avait une grande diversité des populations, une grande diversité des critères de jugement avec des scores pluriels et donc difficilement comparables.

Ceci étant, dans les recommandations, pour moi le travail a été facilité puisque la Société française de médecine d'urgence a rédigé des recommandations dans le cadre de l'indication retenue de l'agitation et des états anxieux sévères, qui mettent en évidence d'une part qu'il existe deux grandes catégories de classes médicamenteuses qui sont les benzodiazépines et les neuroleptiques, et d'autre part que la prise en charge de l'agitation et/ou de l'état anxieux, qui sont souvent liés, est une situation très fréquente au niveau des urgences et que bien souvent la pathologie psychiatrique va se révéler par un événement aussi bruyant que l'état d'agitation.

On est régulièrement amené à prendre en charge ce genre de patients et la prise en charge est globale et plurielle, en essayant autant que faire se peut dans un premier temps de garder le contact avec le patient et d'essayer d'avoir un apaisement verbal. Malheureusement, parfois, ce n'est pas suffisant.

En deuxième étape, on passe par la voie orale. Là aussi, parfois elle est un peu battue en brèche. On arrive à la troisième étape qui va être une contention physique toujours associée à une contention chimique, puisque cette contention physique doit être levée dès que la contention chimique aura obtenu son effet.

Là, on se retrouve avec ces deux grandes classes. Même si dans l'étude que vous avez sur la diapositive il y a à peu près le même taux de succès de sédation avec l'olanzapine que celui que l'on a avec le lorazépam, globalement, dans les recommandations, on considère qu'il est préférable, dans les états d'agitation importante, d'utiliser des neuroleptiques, olanzapine pourquoi pas, ou loxapine - en France, c'est plutôt loxapine qui est utilisé - et les benzodiazépines par voie intramusculaire plutôt que par voie intraveineuse, puisque vous imaginez bien que dans des situations comme celles-là il est toujours un peu difficile d'avoir un abord veineux, avec des benzodiazépines de courte demi-vie, ce qui est le cas avec lorazépam.

On peut s'attendre à avoir un effet aux alentours de la vingtième minute environ. Là, dans le critère de jugement sur l'étude proposée par le chef de projet, l'évaluation était faite à 2 heures. La place des benzodiazépines est réelle, avec un niveau de preuve qui reste faible.

La place des benzodiazépines est réelle, avec un niveau de preuve qui reste faible. Il y a d'autres benzodiazépines que sont le diazépam, le midazolam et le clorazépate — le lorazépam sera donc le quatrième — qui ont déjà été évalués dans cette indication et pour lesquels la commission avait donné un SMR important et une ASMR V.

Là, ce que je voulais dire aussi, c'est que le lorazépam est déjà largement utilisé dans les autres pays que la France. En France, il n'était pas utilisé. Autrement, on a une grande expérience, une grande connaissance de l'utilisation de ce médicament par voie intramusculaire, par voie intraveineuse, à l'étranger sans signaux d'inquiétude particuliers comparativement à l'olanzapine. Vous savez l'effet secondaire sur le QT avec l'utilisation des neuroleptiques et vous imaginez aussi que la réalisation d'un électrocardiogramme avant l'injection d'un sédatif comme le neuroleptique dans ces situations est bien souvent impossible. Si on veut jouer la sécurité avec un effet qui sera globalement à peu près similaire, peut-être que lorazépam pourrait se positionner en première intention, mais là aussi, tout cela, c'est du conditionnel.

En conclusion, le lorazépam doit être aligné aux autres benzodiazépines déjà évaluées, c'est-à-dire avec un SMR important et une ASMR à V.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Albert. Y a-t-il des commentaires ? Sylvie Viaux veut nous faire un petit commentaire sur les états d'agitation en psychiatrie en dehors des urgences.

Mme le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- En dehors des urgences, il n'y a pas forcément d'indication. Par contre, je suis presque surprise qu'ils n'aient pas proposé l'indication pour la catatonie parce que c'est quelque chose qui est arrivé ces dernières années, et vraiment, l'indication du TEMESTA dans la catatonie est importante.

Parfois, dans la catatonie, les patients ne sont pas en état de prendre une voie orale. J'étais presque surprise qu'ils ne fassent pas cette proposition parce que c'est vrai que sinon, finalement, on s'en sort très bien avec les autres benzodiazépines qui existent déjà. Finalement, aux urgences, souvent, on fait avec ceux qui sont là à ce moment-là, parce que parfois on manque un peu de variété de ce qu'on peut utiliser aux urgences.

Ce qui n'a pas été montré non plus, c'est que dans les cas de résistance, on utilise neuroleptique + benzodiazépine parce que cela se potentialise et cela permet de ne pas mettre des doses trop élevées pour éviter les aspects d'allongement de QT, etc.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- De notre côté, on évite autant que faire se peut de faire les associations justement parce qu'il peut y avoir un effet cumulatif au niveau des effets indésirables et qu'après on ne sait plus très bien. En plus, l'avantage, c'est qu'on est capable d'antagoniser les benzodiazépines assez facilement si jamais on a fait une dose un peu trop importante, ce qui n'est pas le cas avec les neuroleptiques. Les recommandations considèrent donc de se positionner sur l'une ou l'autre des molécules et autant que faire se peut d'éviter les associations.

Mme le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- C'est de la troisième ligne. C'est vraiment quand les deux solutions ont échoué plusieurs fois aux derniers passages aux urgences qu'on utilise cela en général.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Par ailleurs, le laboratoire ne l'a pas demandé, mais le lorazépam a aussi, en tout cas à l'étranger, l'indication dans le cadre des crises comitiales dans le cadre de l'épilepsie, mais cela ne rentrait pas dans le cadre de la demande donc cela n'a pas été abordé. C'est une question qui nous avait été posée par Jean-Christophe.

Mme le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Pourquoi pas, il a la même action que les autres avec une demi-vie différente. Cela donne des possibilités supplémentaires, mais ce n'est pas un apport extraordinaire.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Tout à fait. Cela reste une ASMR V.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il n'y a pas d'autre intervention. J'ai compris qu'il fallait que nous votions dans deux indications différentes et que la recommandation que suivait le Bureau était, en ce qui concerne la prémédication, d'aller plutôt vers un service médical rendu

insuffisant et de l'aligner sur les autres benzodiazépines dans le contexte de l'urgence des états d'agitation et de l'anxiété.

Il faut donc faire un vote sur le SMR et l'ASMR dans les deux indications. Faut-il voter l'ISP ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans l'ordre, nous votons d'abord la prémédication puis les états d'agitation, avec le SMR et l'ASMR pour les deux. Nous les votons en même temps.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants. Pour le premier SMR, nous avons 17 voix pour un SMR insuffisant et une ASMR V à 17 voix également. Pour le deuxième SMR, nous avons 17 voix pour un SMR important et 17 voix pour une ASMR V.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Sophie, tu précisais que nous allions rappeler les comparateurs par voie intramusculaire.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Oui, pour les aligner sur le SMR insuffisant, si vous êtes d'accord, et faire une réévaluation.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est pour aligner uniquement tous les comparateurs injectables, si j'ai bien compris. Il ne faut pas rappeler tous les comparateurs par voie orale.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Non, pour moi, ce ne sont que les injectables, en effet.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous sommes bien d'accord.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire