

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

midazolam

MIDAZOLAM AGUETTANT

1 mg/ml et 5 mg/ml,

solution injectable

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 12 juin 2024

- Prémédication
- Adulte et enfant (> 6 mois)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans la prémédication avant l'induction de l'anesthésie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois.	
Place dans la stratégie thérapeutique	Au regard des données de faible niveau de preuve fournies, dans un contexte de forte réduction de l'utilisation de la prémédication injectable dans la pratique courante et de l'absence de recommandation, et ce, selon l'avis d'expert, MIDAZOLAM AGUETTANT 1 mg/ml et 5 mg/ml, solutions injectables, n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique dans l'indication en prémédication. Il convient de rappeler que la prémédication, indication de la présente réévaluation, est définie comme l'administration de médicaments visant à préparer un malade à des soins, à des examens douloureux ou à une anesthésie. Son objectif primaire consiste en la réduction de l'anxiété périopératoire. La réévaluation ne concerne par conséquent pas l'indication d'induction de l'anesthésie pour laquelle MIDAZOLAM AGUETTANT 1 mg/ml et 5 mg/ml, solutions injectables, concernées par cette indication, conservent leur place dans la stratégie thérapeutique.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans la prémédication avant l'induction de l'anesthésie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois, et au regard des alternatives disponibles.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.

Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	➔ Autres demandes En l'absence de recommandations existantes et dans un contexte où des signaux de pharmacovigilance ont été rapportés par l'ANSM pour des spécialités sous forme orale utilisées dans la prémédication, la Commission souhaite également élargir sa réévaluation à l'ensemble des spécialités orales indiquées dans la prémédication. ➔ Portée du rapport Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à l'ensemble des spécialités injectables à base de benzodiazépines et d'hydroxyzine concernées par la présente réévaluation (cf. avis respectifs des différents produits)

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 – Juin 2024

1. Contexte

La Commission de la Transparence a évalué le 19 juillet 2023¹ la demande d'inscription de la spécialité LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/ml, solution injectable, dans la prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans. La Commission lui a octroyé un service médical rendu (SMR) insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans la prémédication, avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

A l'issue de cette évaluation, la Commission a souhaité réévaluer le Service Médical Rendu (SMR) de l'ensemble des comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/ml, solution injectable, disponibles par voie injectable dans la prémédication.

La réévaluation dans le cadre d'une autosaisine de la Commission concerne les sept spécialités suivantes :

- Les molécules injectables de la classe des benzodiazépines :
 - Clorazépate dipotassique : spécialité TRANXENE (clorazépate dipotassique) 20 mg/2 mL lyophilisat et solution pour usage parentéral **dans l'indication « prémédication à certaines explorations fonctionnelles » chez l'adulte** ;
 - Diazépam : spécialités VALIUM (diazépam) 10 mg/2 mL, solution injectable et DIAZEPAM RENAUDIN (diazépam) 10 mg/2 mL, solution injectable **dans l'indication « prémédication à l'endoscopie » chez l'adulte** ;
 - Midazolam : spécialités MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam) 1 mg/mL et 5 mg/mL, solution injectable, MIDAZOLAM PANPHARMA (midazolam) 1 mg/mL et 5 mg/mL, solution injectable et MIDAZOLAM VIATRIS (midazolam) 1 mg/mL et 5 mg/mL, solution injectable **dans l'indication « prémédication avant l'induction de l'anesthésie » chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois** ;
- L'hydroxyzine injectable, dérivé de la pipérazine : la spécialité HYDROXYZINE RENAUDIN (hydroxyzine) 100 mg/2 mL, solution injectable **dans l'indication « prémédication à l'anesthésie générale » chez l'adulte**.

Selon les RCP, l'ensemble des spécialités peuvent être administrées par voie IV ou IM. A noter que le midazolam peut également être administré par voie rectale dans le cadre de l'usage pédiatrique.

Il convient également de rappeler les délais d'actions et temps de demi-vie des différentes molécules tels que rapportés dans les RCP :

- Clorazépate dipotassique : administration un quart d'heure à une demi-heure avant l'examen (C_{max} entre une demi-heure et une heure pour la voie intramusculaire, beaucoup plus précocement pour la voie intraveineuse) et demi-vie de la molécule-mère non précisée (demi-vie du métabolite principal en revanche plus importante entre 30 et 150 heures).
- Diazépam : délai d'administration avant l'examen non précisé (par voie IV : phase de distribution rapide (30 à 60 minutes) où les concentrations atteignent des valeurs égales à celles obtenues après administration orale puis phase d'élimination plus lente ; tandis que par voie IM : biodisponibilité médiocre (résorption partielle et retardée) et demi-vie entre 32 et 47 heures).
- Midazolam : administration 20 à 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie, ou de préférence par voie rectale chez les enfants (C_{max} en 30 minutes), demi-vie entre 1,5 et 2,5 heures.
- Hydroxyzine : délai d'administration avant l'examen et C_{max} non précisés et demi-vie entre 13 et 20 heures.

¹ Avis de la Commission du 19 juillet 2023. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457344/fr/lorazepam-xilmac-lorazepam [accédé le 28/05/2024]

Toutes les données cliniques, les comparateurs, le besoin médical et les éléments pris en compte pour cette réévaluation sont disponibles dans le rapport d'évaluation « Réévaluation des spécialités à base de benzodiazépines et d'hydroxyzine » de la CT daté du 12 juin 2024.

Indication concernée par l'évaluation	Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation : « pré-médication avant l'induction de l'anesthésie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois »
DCI (code ATC) Présentations concernées	midazolam (N05CD08) MIDAZOLAM AGUETTANT 1 mg/ml, solution injectable – 10 ampoule(s) en verre de 5 ml (CIP : 34009 302 330 7 8) – 50 ampoule(s) en verre de 5 ml (CIP : 34009 302 330 8 5) MIDAZOLAM AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable – 10 ampoule(s) en verre de 1 ml (CIP : 34009 302 330 9 2) – 50 ampoule(s) en verre de 1 ml (CIP : 34009 302 331 0 8) – 10 ampoule(s) en verre de 3 ml (CIP : 34009 302 331 3 9) – 50 ampoule(s) en verre de 3 ml (CIP : 34009 302 331 4 6) – 10 ampoule(s) en verre de 10 ml (CIP : 34009 302 331 5 3) – 50 ampoule(s) en verre de 10 ml (CIP : 34009 302 331 6 0)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LABORATOIRE AGUETTANT (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : 11/06/2003 Date des rectificatifs et teneur : Sans objet
Conditions et statuts	– Liste I – Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée – Prescription limitée à 4 semaines – Délivrance fractionnée de 7 jours
Posologie dans l'indication évaluée	<i>Adultes</i> Pour obtenir une sédation préopératoire et une diminution de la mémorisation préopératoire, la dose recommandée pour les adultes âgés de moins de 60 ans, ASA I – II, est de 1 – 2 mg I.V. à renouveler si besoin ou de 0,07 à 0,1 mg/kg en injection I.M. La dose doit être réduite et adaptée individuellement lorsque le midazolam est administré chez des adultes âgés de plus de 60 ans, des adultes en mauvais état général ou des adultes atteints de maladie chronique. La dose initiale I.V. recommandée est de 0,5 mg et doit être complétée par titration lente si besoin. Une dose de 0,025 à 0,05 mg/kg administrée par voie I.M. est recommandée. La dose de midazolam doit être réduite en cas d'administration concomitante avec un narcotique. La dose usuelle est de 2 à 3 mg. <i>Nouveau-nés et enfants jusqu'à 6 mois</i> L'utilisation chez les enfants de moins de 6 mois n'est pas recommandée car les données disponibles dans cette population sont limitées. <i>Enfants de plus de 6 mois</i> Administration par voie rectale : la dose totale de midazolam, est habituellement comprise entre 0,3 et 0,5 mg/kg, elle doit être administrée 15 à 30 minutes avant l'induction de l'anesthésie. L'administration rectale de solution en ampoule est effectuée à l'aide d'un dispositif plastique fixé à l'extrémité d'une

	seringue. Si le volume à administrer est trop faible, de l'eau peut être ajoutée jusqu'à un volume total de 10 ml. Administration par voie I.M. : l'administration par voie I.M. étant douloureuse, cette voie ne doit être utilisée que dans des cas exceptionnels. On doit lui préférer l'administration par voie rectale. Cependant, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une dose comprise entre 0,08 et 0,2 mg/kg de midazolam administrée en I.M. ont été démontrées. Chez les enfants entre 1 et 15 ans, des doses proportionnellement plus élevées en fonction du poids corporel que chez l'adulte sont nécessaires. Chez les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, il n'est pas recommandé d'utiliser les solutions de midazolam dont les concentrations sont supérieures à 1 mg/ml. Les concentrations supérieures doivent être diluées pour obtenir une concentration de 1 mg/ml. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Information au niveau international	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	La Commission a déjà évalué MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam), solution injectable) dans l'indication suivante « prémédication avant induction de l'anesthésie chez l'adulte et chez l'enfant » et lui a octroyé un SMR important et une absence d'ASMR (AMR V) par rapport aux médicaments de comparaison contenant du midazolam (avis d'inscription du 23/07/2003 ²).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 12 juin 2024.

2. 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 :

2.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Au regard des données de faible niveau de preuve fournies, dans un contexte de forte réduction de l'utilisation de la prémédication injectable dans la pratique courante et de l'absence de recommandation, et ce, selon l'avis d'expert, MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam) 1 mg/ml et 5 mg/ml, solutions injectables, n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique dans l'indication en prémédication.

Il convient de rappeler que la prémédication, **indication de la présente réévaluation**, est définie comme l'administration de médicaments visant à préparer un malade à des soins, à des examens douloureux ou à une anesthésie. Son objectif primaire consiste en la réduction de l'anxiété périopératoire.

La réévaluation ne concerne par conséquent pas l'indication d'induction de l'anesthésie pour laquelle MIDAZOLAM AGUETTANT 1 mg/ml et 5 mg/ml, solutions injectables, concernées par cette indication, conservent leur place dans la stratégie thérapeutique.

² Avis de la Commission du 23 juillet 2003. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_399857/fr/midazolam-aguettant-midazolam [accédé le 05/06/2024]

2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Sans objet.

2.3 Service Médical Rendu

- ➔ La prémédication, **indication de la présente réévaluation**, est définie comme l'administration de médicaments visant à préparer un malade à des soins, à des examens douloureux ou à une anesthésie. Son objectif primaire consiste en la réduction de l'anxiété périopératoire.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi au regard des données de faible niveau de preuve fournies.
- ➔ Au regard des données de faible niveau de preuve fournies, dans un contexte de forte réduction de l'utilisation de la prémédication injectable dans la pratique courante et de l'absence de recommandation, et ce, selon l'avis d'expert, MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam) 1 mg/ml et 5 mg/ml, solutions injectables, n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique dans l'indication en prémédication.

➔ Intérêt de santé publique

Compte-tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical actuellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié, en raison :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins faute de données,

MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam) 1 mg/ml et 5 mg/ml, solutions injectables, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu de MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam) 1 mg/ml et 5 mg/ml, solutions injectables, est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans la prémédication avant l'induction de l'anesthésie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois, et au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription de MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam) 1 mg/ml et 5 mg/ml, solutions injectables, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication en prémédication avant l'induction de l'anesthésie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois.

2.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

2.5 Population cible

Sans objet.

2.6 Demande de données

Sans objet.

2.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Autres demandes

En l'absence de recommandations existantes et dans un contexte où des signaux de pharmacovigilance ont été rapportés par l'ANSM pour des spécialités sous forme orale utilisées dans la prémédication, la Commission souhaite également élargir sa réévaluation à l'ensemble des spécialités orales indiquées dans la prémédication.

➔ Portée du rapport

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à l'ensemble des spécialités injectables à base de benzodiazépines et d'hydroxyzine concernées par la présente réévaluation (cf. avis respectifs des différents produits).