

AVIS SUR LES MEDICAMENTS**clorazépate dipotassique
TRANXENE 20 mg/2 ml,
solution injectable****Réévaluation à la demande de la CT****Adopté par la Commission de la transparence le 12 juin 2024**

- ➔ Prémédication
- ➔ Adulte
- ➔ Secteurs : Ville et hôpital

Synthèse de l'avis**Avis défavorable au remboursement dans la prémédication à certaines explorations fonctionnelles chez l'adulte.**

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, TRANXENE (clorazépate dipotassique) 20 mg/2 mL, solution injectable, n'a 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.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans la prémédication à certaines explorations fonctionnelles chez l'adulte, 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 (diazepam) 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 (Cmax entre une demi-heure et une heure pour la voie intramusculaire, beaucoup plus précoce 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 (Cmax en 30 minutes), demi-vie entre 1,5 et 2,5 heures.
- Hydroxyzine : délai d'administration avant l'examen et Cmax 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 : « prémédication à certaines explorations fonctionnelles »
DCI (code ATC) Présentations concernées	clorazépate dipotassique (N05BA05) TRANXENE 20 mg/2 mL, lyophilisat et solution pour usage parentéral - 5 flacons (verre brun) + 5 ampoules en verre de 2 mL de solvant (CIP : 34009 324 301 6 1) - 20 flacons (verre brun) + 20 ampoules en verre de 2 mL de solvant (CIP : 34009 554 093 6 6)
Listes concernées	B/5 flacons : Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) et Collectivités (article L.5123-2 du CSP) B/20 flacons : Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	NEURAXPHARM FRANCE (exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : 27/07/1988 Date des rectificatifs et teneur : Sans objet.
Conditions et statuts	- Liste I - Prescription limitée à 12 semaines
Posologie dans l'indication évaluée	Réservé à l'adulte. La dose recommandée est de 20 à 50 mg par jour en intramusculaire (IM) ou en intraveineux (IV), un quart d'heure à une demi-heure avant l'examen. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Information au niveau international	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	La Commission a déjà évalué TRANXENE (clorazépate dipotassique) 20 mg/2 mL, lyophilisat et solution pour usage parentéral dans l'indication suivante « prémédication à l'endoscopie » et a considéré que le SMR restait faible dans l'indication concernée (avis de renouvellement d'inscription du 29/06/2016 ²).
Evaluation par la Commission	- Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 12 juin 2024.

² Avis de la Commission du 29 juin 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2656334/fr/tranxene-clorazepate-dipotassique [accédé le 28/05/2024]

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, TRANXENE (clorazépate dipotassique) 20 mg/2 mL, solution injectable, n'a 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.

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, TRANXENE (clorazépate dipotassique) 20 mg/2 mL, solution injectable, n'a 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,

TRANXENE (clorazépate dipotassique) 20 mg/2 mL n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu de TRANXENE (clorazépate dipotassique) 20 mg/2 mL, solution injectable, est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans la prémédication à certaines explorations fonctionnelles chez l'adulte, et au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription de TRANXENE (clorazépate dipotassique) 20 mg/2 mL, solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication en prémédication à certaines explorations fonctionnelles.

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).