

**AVIS SUR LES MEDICAMENTS**

clorazépate dipotassique, diazépam, midazolam, hydroxyzine

# Rapport de réévaluation des spécialités injectables de la classe des benzodiazépines et hydroxyzine dans l'indication en prémédication

## Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 12 juin 2024

- ➔ Prémédication
- ➔ Adulte et enfant ( $\geq 6$  mois) uniquement pour les spécialités à base de midazolam
- ➔ Secteur : Hôpital

## Synthèse de l'avis

### Avis défavorable au remboursement dans l'indication en prémédication.

<b>Indications concernées selon les spécialités réévaluées</b>	Molécules injectables de la classe des benzodiazépines : <ul style="list-style-type: none"><li>- Clorazépate dipotassique : spécialité TRANXENE (clorazépate dipotassique) 20 mg/2 mL, lyophilisat et solution pour usage parentéral : « <b>prémédication à certaines explorations fonctionnelles</b> » chez l'adulte ;</li><li>- Diazépam : spécialités VALIUM (diazépam) 10 mg/2 mL, solution injectable et DIAZEPAM RENAUDIN (diazépam) 10 mg/2 mL, solution injectable : « <b>prémédication à l'endoscopie</b> » chez l'adulte ;</li><li>- 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 : « <b>prémédication avant l'induction de l'anesthésie</b> » chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois ;</li></ul> Spécialité HYDROXYZINE RENAUDIN (hydroxyzine) 100 mg/2 mL, solution injectable : « <b>prémédication à l'anesthésie générale</b> » chez l'adulte.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	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, les spécialités injectables concernées par la présente réévaluation (benzodiazépines et hydroxyzine) 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 les spécialités concernées par cette indication conservent leur place dans la stratégie thérapeutique.

## 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)

# Sommaire

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
<b>2.1</b> Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
<b>2.2</b> Prise en charge actuelle	6
<b>2.3</b> Couverture du besoin médical	7
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>7</b>
<b>3.1</b> Synthèse des données d'efficacité	14
<b>3.1.1</b> Spécialités à base de midazolam (n=3 études)	14
<b>3.1.2</b> Spécialité à base d'hydroxyzine : HYDROXYZINE RENAUDIN (hydroxyzine), solution injectable (n=4 études)	17
<b>3.2</b> Profil de tolérance	20
<b>3.3</b> Données d'utilisation	21
<b>3.4</b> Modification du parcours de soins	21
<b>3.5</b> Programme d'études	21
<b>3.6</b> Discussion	21
<b>4. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>26</b>
<b>4.1</b> Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	26
<b>4.2</b> Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
<b>4.3</b> Autres recommandations de la Commission	26

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 2023<sup>1</sup> 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 et 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.

Par conséquent, la Commission a souhaité également 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.

Il s'agit donc d'une réévaluation dans le cadre d'une autosaisine de la Commission des 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 (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

<sup>1</sup> Avis de la Commission du 19 juillet 2023. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3457344/fr/lorazepam-xilmac-lorazepam](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457344/fr/lorazepam-xilmac-lorazepam) [accédé le 28/05/2024]

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

La prémédication pharmacologique est définie comme l'administration de médicaments visant à préparer un patient à des soins anesthésiques, chirurgicaux, radiologiques, diagnostiques ou autres. Elle s'intègre dans une stratégie globale qui poursuit des objectifs contribuant au bien-être et à la satisfaction globale du patient, dont le premier étant la réduction de l'anxiété ou anxiolyse.

L'évaluation de l'anxiété peut être réalisée lors de la consultation préanesthésique par le médecin anesthésiste à l'aide de questionnaires spécifiques tels que *l'Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale*<sup>2</sup> (APAIS), d'échelles visuelles analogiques (EVA) ou par un suivi comportemental durant les heures précédant l'intervention. Un niveau d'anxiété élevé, voire très élevé, en préopératoire est corrélé à une douleur intense, un risque de nausées et de vomissements et d'agitation en postopératoire.

Une approche psychologique semble également être efficace pour réduire l'anxiété. Dans les situations les plus extrêmes, l'appui de techniques complémentaires comme l'hypnose peut être proposé. Aussi, la qualité de l'information relative à la conduite de l'ensemble de l'intervention délivrée par le médecin, oralement de préférence, et une visite préanesthésique la veille de l'intervention contribuent à la réduction de l'anxiété.

La fréquence de l'anxiété préopératoire est très variable, de 11 à 80% (selon les études et les outils de mesure)<sup>3</sup> et on estime qu'environ 25% des patients adultes rapporteraient un score APAIS  $\geq 11$  en préopératoire<sup>4</sup>.

Les évolutions des pratiques sont désormais axées vers l'ambulatoire et la réhabilitation précoce ont conduit à une large diminution de la prémédication médicamenteuse qui n'est désormais plus systématique. À ce jour, il n'existe pas de recommandation concernant la prémédication pharmacologique. Les données récentes confortent l'inutilité de la prescription systématique d'une prémédication anxiolytique chez l'adulte car elle n'apporte pas d'avantage pour la prise en charge et la satisfaction du patient.

En cas de besoin de prémédication pharmacologique, celle-ci repose sur la voie orale ou sublinguale utilisée dans la très grande majorité des cas, principalement sur les benzodiazépines et molécules apparentées à courte demi-vie et l'hydroxyzine. La voie intramusculaire n'est plus utilisée car elle est douloureuse et l'absorption est variable<sup>3</sup>.

La prescription de ces molécules (benzodiazépines ou hydroxyzine) doit être évaluée en fonction du besoin et des effets indésirables, comme l'amnésie et les effets paradoxaux avec agitation et/ou confusion postopératoire pour les benzodiazépines, en particulier chez les sujets âgés qui sont davantage exposés aux effets dépresseurs respiratoires, ou les risques cardiaques pour l'hydroxyzine (allongement de l'intervalle QT)<sup>3</sup>.

<sup>2</sup> L'*Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale* (APAIS) est un questionnaire évaluant l'anxiété et le besoin d'information du patient en préopératoire. Elle comporte 6 items scorés de 1 (absence d'anxiété) à 5 (anxiété extrême). Un score total  $\geq 11$  signifie que le patient est très anxieux.

<sup>3</sup> Maranets I., Kain ZN. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. Anesth Analg.1999;89:1346-51.

<sup>4</sup> SFMU. Recommandation de Bonne Pratique Clinique. Prise en charge du patient adulte à présentation psychiatrique dans les structures d'urgences. 2021.

## 2.2 Prise en charge actuelle

### → Traitements médicamenteux

Les sept spécialités concernées par cette réévaluation disposent de l'AMM dans l'indication en pré-médication et sont donc considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) entre elles dans le périmètre de l'évaluation.

Les spécialités ATARAX (hydroxyzine) 25 mg, comprimé pelliculé sécable et ses génériques, disposent également de l'AMM dans l'indication en pré-médication et sont aussi considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

A noter que la spécialité ATARAX (hydroxyzine) 100 mg/2ml, solution injectable, n'est plus commercialisées depuis le 03/01/2014.

De même, selon le laboratoire titulaire de l'AMM, les spécialités princeps HYPNOVEL (midazolam) 1 mg/mL et 5 mg/mL, solutions injectables, ne sont plus commercialisées depuis décembre 2012 et ne le seront pas à l'avenir.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Benzodiazépines par voir injectable</b>				
VALIUM 10 mg/2 mL, solution injectable (diazépam)  ATNAHS PHARMA et ses génériques	Anesthésie : - Prémédication à l'endoscopie - Induction et potentialisation de l'anesthésie	07/09/2011 (RI)	Faible	Sans objet.
TRANXENE 20 mg/mL, solution pour usage parentéral (clorazépate di-potassique)  SANOFI-AVENTIS FRANCE	Prémédication à certaines explorations fonctionnelles	26/06/2019 (RI)	Faible	Sans objet.
Spécialités génériques à base de MIDAZOLAM 1 mg/mL ou 5 mg/mL, solution injectable (midazolam)	Anesthésie : - Prémédication avant l'induction de l'anesthésie - Induction de l'anesthésie - Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques	Inscription**	Important	ASMR V par rapport au princeps HYPNOVEL 1 mg/mL ou 5 mg/ml, solution injectable (midazolam).
<b>Dérivé de la pipérazine par voir injectable</b>				
HYDROXYZINE RENAUDIN 100 mg/2 mL, solution injectable (hydroxyzine)  RENAUDIN	Prémédication à l'anesthésie générale	18/06/2003 (Inscription)	Important dans la pré-médication, en particulier à certaines explorations fonctionnelles ou radiologiques pénibles	Sans objet.
<b>Dérivé de la pipérazine par voir orale</b>				
ATARAX 25 mg, comprimé pelliculé sécable (hydroxyzine)  UCB PHARMA et ses génériques	Prémédication à l'anesthésie générale	03/05/2017 (RI)	Important	Sans objet.

ASMR : amélioration du service médical rendu, DCI : dénomination commune internationale, RI : renouvellement d'inscription, SMR : service médical rendu ; \*\* : cf. site web HAS

A noter que les spécialités LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable et LARGACTIL (chlorpromazine) 25 mg/ml, solution injectable en ampoule ont l'AMM dans l'indication en prémédication<sup>5</sup> mais ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis respectifs d'inscription du 19/07/2023<sup>1</sup> et de renouvellement d'inscription du 25/01/2017<sup>6</sup>) ; elles ne sont par conséquent pas retenues comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

D'autres spécialités utilisées hors AMM sont citées dans le cadre d'une prémédication pharmacologique nécessaire : les benzodiazépines à visée anxiolytique avec une courte demi-vie par voie orale : LEXOMIL (bromazépam) et ses génériques, TEMESTA (lorazépam) et ses génériques, XANAX (alprazolam) et ses génériques, SERESTA (oxazépam), HAVLANE (loprazolam).

#### → Traitements non-médicamenteux

La pratique actuelle est de laisser les patients en pleine conscience avant une intervention et de leur proposer plutôt un accompagnement qu'une sédation/anxiolyse pharmacologique. Plus spécifiquement, la prémédication par benzodiazépines et hydroxyzine est susceptible de prolonger le séjour hospitalier en chirurgie ambulatoire et de retarder la période de réveil anesthésique.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement couvert par l'accompagnement plutôt qu'une sédatio-n/anxiolyse pharmacologique.**

**Il persiste cependant un besoin de disposer de produits efficaces mieux tolérés tel que sur la dépression respiratoire et/ou hémodynamique.**

## 3. Synthèse des données

A l'appui de cette réévaluation, les laboratoires ont fourni des données bibliographiques issues de la littérature sur la prémédication des spécialités concernées, à savoir :

#### → Spécialité à base de clorazépate dipotassique injectable

**TRANXENE (clorazépate dipotassique) 20 mg/2ml lyophilisat et solution pour usage parentéral)**

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité dans l'indication concernée au regard de l'analyse de la littérature depuis la précédente évaluation par la Commission (avis de renouvellement d'inscription du 29/06/2016).

Le laboratoire a rappelé les données de l'étude randomisée de Meybohm et al. de 2007<sup>7</sup> qui comparait l'efficacité sur l'anxiété du clorazépate dipotassique par voie orale par rapport au placebo, en

<sup>5</sup> Les indications AMM des deux spécialités sont les suivantes :

- LORAZEPAM XILMAC (lorazépam), solution injectable : « prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic »
- LARGACTIL (chlorpromazine), solution injectable en ampoule : « préparation à l'anesthésie et l'anesthésie potentialisée »

<sup>6</sup> Avis de la Commission du 25/01/2017. Site HAS : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2744915/fr/largactil-chlorpromazine-chlorhydrate-de](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2744915/fr/largactil-chlorpromazine-chlorhydrate-de) [accédé le 28/05/2024].

<sup>7</sup> Meybohm P, Hanss R, Bein B et al. Comparison of premedication regimes. A randomized, controlled trial. Anaesthesist. 2007 ; 56 : 894-6.

prémédication. Cette étude concernant uniquement la forme orale du clorazépate dipotassique, les résultats ne seront pas présentés.

## → Spécialités à base de diazépam injectable

### VALIUM (diazépam) 10 mg/mL, solution injectable

Le laboratoire a fourni les publications de 6 études<sup>8,9,10,11,12,13</sup> au regard de l'analyse de la littérature au 1<sup>er</sup> février 2024 ; parmi celles-ci, aucune n'a été retenue compte-tenu de différentes limites.

— Concernant quatre études :

- **Étude de Lewis et al. 1989<sup>8</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité entre le diazépam IV et le midazolam IV en prémédication à une coloscopie, en termes de sédation, degré de coopération et douleur durant l'examen.
  - **Étude de Gilvarry et al. 1990<sup>9</sup>** : étude monocentrique, randomisée, ayant comparé l'efficacité entre le diazépam IV et le midazolam IV en prémédication d'une endoscopie de l'intestin, en termes de sédation.
  - **Étude de Bell et al. 1988<sup>10</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité entre le diazépam IV et le midazolam IV en prémédication à l'endoscopie, en termes de ventilation et de saturation en oxygène.
  - **Étude de Hamdy et al. 1986<sup>11</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité entre le diazépam IV et le midazolam IV chez des patients cirrhotiques et avec hypertension portale par rapport à des patients avec fonction hépatique normale en prémédication d'une endoscopie, en termes de fonctions psychomotrices.
  - Compte-tenu de l'objectif de ces études, celles-ci n'ayant pas comparé l'efficacité entre le diazépam et le midazolam en termes d'anxiolyse, objectif primaire de la prémédication (indication faisant l'objet de la présente réévaluation), les résultats ne seront pas présentés.
- **Étude de Ikechebelu et al. 2003<sup>12</sup>**: étude monocentrique, rétrospective, non randomisée, ayant comparé l'efficacité de trois schémas thérapeutiques (atropine IV en monothérapie, association atropine et diazépam IV, et association atropine et prométhazine IV) en prémédication chez des patientes ayant eu une laparoscopie, en termes de complications provoquées ainsi que de temps de récupération.  
Compte-tenu de l'objectif de l'étude, celle-ci n'ayant pas comparé l'efficacité en termes d'anxiolyse, objectif primaire de la prémédication (indication faisant l'objet de la présente réévaluation), de la faiblesse méthodologique de l'étude (étude rétrospective, non randomisée), de l'évaluation du diazépam en association à l'atropine, correspondant à un schéma hors AMM, et de

<sup>8</sup> Lewis BS, Shlien RD, Wayne JD et al. Diazepam versus midazolam (versed) in outpatient colonoscopy: a double-blind randomized study. Gastrointest Endosc. 1989 ; 35 : 33-6..

<sup>9</sup> Gilvarry JM, Craig M, Fielding JF. Short report: sedation for upper gastrointestinal endoscopy—diazepam versus midazolam. Aliment Pharmacol Ther. 1990;4(4):423-5.

<sup>10</sup> Bell GD, Morden A, Coady T et al. ,A comparison of diazepam and midazolam as endoscopy premedication assessing changes in ventilation and oxygen saturation. Br J Clin Pharmacol. 1988 ; 26 :595-600.

<sup>11</sup> Hamdy NA, Kennedy HJ, Nicholl J et al. Sedation for gastroscopy: a comparative study of midazolam and Diazemuls in patients with and without cirrhosis. Br J Clin Pharmacol. 1986 ; 22 : 643-7.

<sup>12</sup> Ikechebelu JI, Udigwe GO, Obi RA et al. The use of simple ketamine anaesthesia for day-case diagnostic laparoscopy. J Obstet Gynaecol. 2003 ; 23 : 650-2

<sup>13</sup> Figueiroa-Colon R, Grunow JE. Randomized study of premedication for esophagogastroduodenoscopy in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1988 ;7 : 359-66

l'utilisation de comparateurs ne disposant pas d'AMM dans l'indication en prémédication, les résultats de cette étude ne seront pas présentés.

- **Étude de Figueroa-Colon et al. 1998<sup>13</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité de trois schémas thérapeutiques (péthidine IM en monothérapie, association atropine IM et diazépam IV et association péthidine IM, prométhazine IM et chlorpromazine IM) chez des nourrissons, enfants et adolescents en prémédication d'une endoscopie digestive haute, en termes de de sédation.

Compte-tenu de l'objectif de l'étude, celle-ci n'ayant pas comparé l'efficacité en termes d'anxiolyse, objectif primaire de la prémédication (indication faisant l'objet de la présente réévaluation), de la réalisation de l'étude dans la population pédiatrique (nourrissons, enfants, et adolescents), alors que VALIUM (diazépam) 10 mg/ml, solution injectable, ne dispose pas d'AMM pour cette indication dans cette population, de l'évaluation du diazépam en association à l'atropine, correspondant à un schéma hors AMM, et de l'utilisation de comparateurs ne disposant pas d'AMM dans l'indication en prémédication, les résultats de cette étude ne seront pas présentés.

### DIAZEPAM RENAUDIN (diazépam) 10 mg/mL, solution injectable

Le laboratoire a fourni les publications de 4 études<sup>14,15,16,17</sup> au regard de l'analyse de la littérature au 1er février 2024 ; dont aucune n'a été retenue compte-tenu de différentes limites :

- **Étude de Goroszeniuk et al. 1980<sup>14</sup>**: étude monocentrique, randomisée, en simple-aveugle, ayant comparé l'efficacité de deux schémas en association (fentanyl, diazépam, et atropine en IV par rapport à papaveretum et scopolamine en IM), en prémédication d'une fibroscopie bronchique sous anesthésie locale, en termes d'acceptabilité de l'intervention par le patient.  
Compte-tenu de l'objectif de l'étude, celle-ci n'ayant pas comparé l'efficacité en termes d'anxiolyse, objectif primaire de la prémédication (indication faisant l'objet de la présente réévaluation), des faiblesses méthodologiques de l'étude (étude en simple-aveugle), de l'évaluation du diazépam en association au fentanyl et à l'atropine, correspondant à un schéma hors AMM, et de l'utilisation de comparateurs ne disposant pas d'AMM dans l'indication en prémédication, les résultats de cette étude ne seront pas présentés.
- **Étude de Douglas et al. 1980<sup>15</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité entre le diazépam IV et le témozépam par voie orale en prémédication à une endoscopie gastro-intestinale haute sous anesthésie locale, en termes de coopération, relaxation et péristaltisme gastrique du patient.  
Compte-tenu de l'objectif de l'étude, celle-ci n'ayant pas comparé l'efficacité en termes d'anxiolyse, objectif primaire de la prémédication (indication faisant l'objet de la présente réévaluation), et de l'utilisation d'un comparateur ne disposant pas d'AMM dans l'indication en prémédication et étant non disponible en France, les résultats de cette étude ne seront pas présentés.

<sup>14</sup> Goroszeniuk T, Nicholas IH, Marchant P et al. Premedication for fibrooptic bronchoscopy: fentanyl, diazepam, and atropine compared with papaveretum and hyoscine. Br Med J. 1980 ; 281 : 486.

<sup>15</sup> Douglas JG, Nimmo WS, Wanless R et al. Sedation for upper gastro-intestinal endoscopy. A comparison of oral temazepam and i.v. diazepam. Br J Anaesth. 1980 ; 52 : 811-5.

<sup>16</sup> Ginsberg GG, Lewis JH, Gallagher JE et al. Diazepam versus midazolam for colonoscopy: a prospective evaluation of predicted versus actual dosing requirements. Gastrointest Endosc. 1992 ; 38 :651-6.

<sup>17</sup> Rees PJ, Hay JG, Webb JR. Premedication for fibrooptic bronchoscopy. Thorax. 1983 ; 38 :624-7.

- **Étude de Ginsberg et al. 1992<sup>16</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité de faibles doses de midazolam IV par rapport au diazépam IV, en association avec la mépéridine, IV en prémédication à une coloscopie, en termes notamment de sédation  
Compte-tenu de l'objectif de l'étude, celle-ci n'ayant pas comparé l'efficacité en termes d'anxiolyse, objectif primaire de la prémédication (indication faisant l'objet de la présente réévaluation), de l'évaluation du diazépam en association à la mépéridine, correspondant à un schéma hors AMM et cette dernière molécule étant non disponible en France, les résultats de cette étude ne seront pas présentés.
- **Étude de Rees et al. 1983<sup>17</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité de l'atropine seule ou combinée au diazépam ou au papaveretum en prémédication à une fibroscopie bronchique, en termes de sédation, toux et de tolérance du patient.  
Compte-tenu de l'objectif de l'étude, celle-ci n'ayant pas comparé l'efficacité en termes d'anxiolyse, objectif primaire de la prémédication (indication faisant l'objet de la présente réévaluation), de l'évaluation du diazépam en association à l'atropine, correspondant à un schéma hors AMM, de l'utilisation de comparateurs ne disposant pas d'AMM dans l'indication en prémédication et étant non disponible en France (papaveretum), les résultats de cette étude ne seront pas présentés.

#### ➔ Spécialités à base de midazolam injectable

##### **MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam) 1 mg/mL et 5 mg/mL, solution injectable**

Le laboratoire a fourni les publications de cinq études<sup>18,19,20,23,24</sup> au regard de l'analyse de la littérature ; trois d'entre elles ont concerné l'adulte dont deux ont été retenues tandis que deux d'entre elles ont concerné la pédiatrie mais n'ont pas été retenues compte-tenu de différentes limites.

- **Étude de Fredman et al. 1999<sup>18</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité entre le midazolam à deux doses différentes et le placebo, administrés par voie IV 30 minutes avant le transfert en salle d'opération, chez des patients gériatriques (65 à 81 ans) en prémédication de brèves procédures transurétrales, en termes de récupération de la fonction cognitive ; l'anxiété a été évaluée parmi les critères d'efficacité.
- **Étude de Elvir Lazo et al. 2016<sup>19</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité entre le propofol, le midazolam, et le placebo, administrés par voie IV 5 minutes avant l'entrée au bloc opératoire, en prémédication avant l'induction de l'anesthésie en termes de réduction de l'anxiété aigue.
- **Étude de Antaa et al. 1991<sup>20</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité entre la dexmédétomidine, le midazolam, et le placebo, administrés par voie IM 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie chez des patientes en prémédication de

---

<sup>18</sup> Fredman, B, Lahav, M, Zohar, E, Golod, M, Paruta, I and Jedeikin, R. The effect of midazolam premedication on mental and psychomotor recovery in geriatric patients undergoing brief surgical procedures. Anesth Analg. 1999;89:1161-6

<sup>19</sup> Elvir Lazo, OL, White, PF, Tang et al. Propofol versus midazolam for premedication: a placebo-controlled, randomized double-blinded study. Minerva Anestesiol. 2016 ; 82:1170-9

<sup>20</sup> Aantaa, R, Jaakola, ML, Kallio et al. A comparison of dexmedetomidine, and alpha 2-adrenoceptor agonist, and midazolam as i.m. premedication for minor gynaecological surgery. Br J Anaesth. 1991 ; 67:402-9

procédures chirurgicales gynécologiques mineures en termes de vigilance, besoins en anesthésiques, état hémodynamique et concentrations plasmatiques de catécholamines.

Compte-tenu de l'objectif de l'étude, celle-ci n'ayant pas comparé l'efficacité en termes d'anxiolyse, objectif primaire de la prémédication (indication faisant l'objet de la présente réévaluation), les résultats ne seront pas présentés.

- **Étude de Rita et al. 1985**<sup>21</sup> : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité entre le midazolam, la morphine, et le placebo, en association avec l'atropine, administrés par voie IM, chez des enfants âgés de 1 à 15 ans en prémédication à l'anesthésie d'une chirurgie ambulatoire, en termes de sédation.  
Compte-tenu de l'objectif de l'étude, celle-ci n'ayant pas comparé l'efficacité en termes d'anxiolyse, objectif primaire de la prémédication (indication faisant l'objet de la présente réévaluation), et de la comparaison du midazolam avec la morphine, comparateur ne disposant pas d'AMM dans l'indication en prémédication, les résultats de cette étude ne seront pas présentés.
- **Étude de Taylor et al. 1986**<sup>22</sup>: étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité entre le midazolam en association avec l'atropine et le papaveretum en association avec la hyoscine, administrés par voie IM 30 à 60 minutes avant l'opération, chez des enfants âgés de 2 à 10 ans en prémédication d'une opération chirurgicale, en termes d'anxiété et de sédation.  
Compte-tenu de l'utilisation de comparateurs ne disposant pas d'AMM dans l'indication en prémédication et étant non disponible en France (papaveretum et hyoscine), les résultats de cette étude ne seront pas présentés.

#### **MIDAZOLAM PANPHARMA (midazolam) 1 mg/mL et 5 mg/mL, solution injectable**

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité dans l'indication concernée.

#### **MIDAZOLAM VIATRIS (midazolam) 1 mg/mL et 5 mg/mL, solution injectable ou rectale**

Le laboratoire a fourni les publications de trois études<sup>23,24,25</sup> au regard de l'analyse de la littérature parmi lesquelles seule une d'entre elles a été retenue, les deux autres études comportant différentes limites :

- **Étude de Kim et al. 2020**<sup>23</sup>: étude monocentrique, randomisée, en ouvert, ayant évalué l'efficacité entre le midazolam et le placebo par voie IV 30 minutes avant l'entrée au bloc opératoire en prémédication chez des patientes opérées en chirurgie gynécologique, selon que l'anesthésie a été réalisée par propofol ou sévoflurane, en termes de profils de récupération postopératoires (i.e. délai entre l'arrêt de l'anesthésie et l'ouverture des yeux à la commande verbale); l'anxiété a été évaluée parmi les critères de jugement secondaires d'efficacité.

<sup>21</sup> Rita, L, Seleny, FL, Mazurek, A et al. Intramuscular midazolam for pediatric preanesthetic sedation: a double-blind controlled study with morphine. *Anesthesiology*. 1985 ; 63:528-31

<sup>22</sup> Taylor, MB, Vine, PR and Hatch, DJ. Intramuscular midazolam premedication in small children. A comparison with papaveretum and hyoscine. *Anesthesia*. 1986 ; 41:21-6

<sup>23</sup> Kim H, Park SS, Shim J. Differences in midazolam premedication effects on recovery after short-duration ambulatory anesthesia with propofol or sevoflurane for gynecologic surgery in young patients: A randomized controlled trial. *Medicine* 2020 ; 99:47(e23194).

- Deux autres études ont également été citées par le laboratoire mais non retenues compte-tenu de différente limites :
  - Étude de Sun et al. 2008<sup>24</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, stratifiée par groupes d'âge et par genre, dont l'objectif était de déterminer l'impact de l'âge et du genre sur l'anxiété, la sédation et les évènements cardio-respiratoires chez des patients recevant une prémedication intraveineuse par midazolam.  
Compte-tenu de l'objectif de l'étude, celle-ci n'ayant pas comparé l'efficacité en termes d'anxiolyse, objectif primaire de la prémedication (indication faisant l'objet de la présente réévaluation), de l'absence de comparaison par rapport à un comparateur pertinent, les résultats ne seront pas présentés.
  - Étude de Song et al. 2022<sup>25</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité entre le midazolam et le placebo administrés par voie IM, chez des patientes en prémedication d'une anesthésie générale, en termes de satisfaction globale.  
Compte-tenu de l'objectif de l'étude, celle-ci n'ayant pas comparé l'efficacité en termes d'anxiolyse, objectif primaire de la prémedication (indication faisant l'objet de la présente réévaluation), les résultats ne seront pas présentés.

➔ **Spécialité à base d'hydroxyzine injectable : HYDROXYZINE RENAUDIN (hydroxyzine) 100 mg/2 mL, solution injectable**

Le laboratoire a fourni les publications de six études<sup>26,28,29,27,30,31</sup> au regard de l'analyse de la littérature au 2 janvier 2024 ; parmi celles-ci, quatre études ont été retenues :

- Étude de Vinik et al. 1982<sup>26</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du midazolam par rapport à l'hydroxyzine et au placebo en IM en prémedication 60 à 90 minutes avant l'anesthésie, en termes de sédation ; l'anxiété a été également évaluée parmi les critères d'efficacité.
- Étude de Herr et al. 1982<sup>27</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé dans un premier temps l'efficacité entre le diazepam IM et l'hydroxyzine IM selon une technique d'administration classique et dans un second temps le diazepam IM à deux doses différentes selon une technique d'administration spécifique (« Z-track ») en prémedication de différentes chirurgies (à l'exception de chirurgies cardiaques et neurochirurgie), en termes d'anxiété et de sédation.
- Étude de Fragen et al. 1983<sup>28</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité du midazolam et de l'hydroxyzine en IM en prémedication 60 à 90 minutes avant l'anesthésie, et déterminer si l'ajout d'atropine ou de hyoscine altérait les effets des anxiolytiques, en termes de paramètres vitaux, de somnolence, d'anxiété et d'amnésie.

<sup>24</sup> Sun GC, Hsu MC, Chia YY et al. Effects of age and gender on intravenous midazolam premedication: a randomized double-blind study. Br J Anaesth. 2008 ; 101 :632-9.

<sup>25</sup> Song SW, Jin Y, Lim H, et al. Effect of intramuscular midazolam premedication on patient satisfaction in women undergoing general anaesthesia: a randomized control trial. BMJ Open 2022 ; 12

<sup>26</sup> Vinik, H. R., J. G. Reves and D. Wright (1982). "Premedication with intramuscular midazolam: a prospective randomized double-blind controlled study." Anesth Analg 61(11): 933-937.

<sup>27</sup> Herr, G. P., J. T. Conner, D. Schehl and F. Dorey (1982). "Comparison of i. m. diazepam and hydroxyzine as premedicants." Br J Anaesth 54(1): 3-9.

<sup>28</sup> Fragen, R. J., D. I. Funk, M. J. Avram, C. Costello and K. DeBruine (1983). "Midazolam versus hydroxyzine as intramuscular premedicant." Can Anaesth Soc J 30(2): 136-141

- **Étude de Wallace et al. 1984<sup>29</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du lorazépam IM par rapport à l'hydroxyzine IM et au placebo au moins 2 heures avant l'intervention en prémédication à l'anesthésie, en termes de sédation, d'anxiété, d'amnésie et d'acceptabilité.

Deux autres études ont été fournies par le laboratoire mais ne sont pas retenues compte-tenu de leurs différentes limites :

- **Étude de Tornetta et al. 1977<sup>30</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du dropéridol IM, de l'hydroxyzine IM, et du diazépam IM, tous administrés en association à de la mépéridine, en prémédication à l'anesthésie, chez des patientes ayant des interventions gynécologiques mineures en prémédication d'une anesthésie générale en termes de somnolence et d'apprehension de l'intervention.  
Compte-tenu de l'évaluation de l'hydroxyzine en association à la mépéridine, correspondant à un schéma hors AMM et cette dernière étant non disponible en France, les résultats de cette étude ne seront pas présentés.
- **Étude de McKenzie et al. 1981<sup>31</sup>** : étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité antiémétique de l'hydroxyzine IM et du dropéridol IM, immédiatement après induction de l'anesthésie, chez des patientes ambulatoires ayant un avortement thérapeutique au premier trimestre de grossesse.  
Compte-tenu de l'objectif de l'étude, celle-ci n'ayant pas comparé l'efficacité en termes d'anxiolyse, objectif primaire de la prémédication (indication faisant l'objet de la présente réévaluation), de la comparaison réalisée avec le dropéridol, ne disposant pas d'AMM dans l'indication en prémédication et étant non disponible en France, les résultats de cette étude ne seront pas présentés.

**Au total, les seules données d'efficacité retenues et présentées dans cet avis de réévaluation relatif à l'indication en prémédication concernent les deux molécules midazolam et hydroxyzine.**

**Aucune donnée d'efficacité n'a été fournie pour la spécialité TRANXENE (clorazépate dipotassique) 20 mg/2ml lyophilisat et solution pour usage parentéral.**

**Les données d'efficacité fournies pour les spécialités à base de diazépam n'ont pas été retenues compte-tenu de l'absence d'évaluation de l'anxiolyse, objectif primaire de la prémédication (indication faisant l'objet de la présente réévaluation) et de leurs différentes limites méthodologiques (schémas thérapeutiques hors AMM, comparateur non pertinent, schéma de l'étude).**

---

<sup>29</sup> Wallace, G. and L. J. Mindlin (1984). "A controlled double-blind comparison of intramuscular lorazepam and hydroxyzine as surgical premedicants." Anesth Analg 63(6): 571-576.

<sup>30</sup> Tornetta, F. J. (1977). "A comparison of droperidol, diazepam, and hydroxyzine hydrochloride as premedication." Anesth Analg 56(4): 496-500.

<sup>31</sup> McKenzie, R., R. K. Wadhwa, N. T. Uy, P. Phitayakorn, B. Tantisira, C. Sinchioco and F. H. Taylor (1981). "Antiemetic effectiveness of intramuscular hydroxyzine compared with intramuscular droperidol." Anesth Analg 60(11): 783-788.

### **3.1 Synthèse des données d'efficacité**

#### **3.1.1 Spécialités à base de midazolam (n=3 études)**

##### **→ MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam) 1 mg/mL et 5 mg/mL, solution injectable**

##### **Étude de Fredman et al. 1999<sup>18</sup> :**

Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité entre le midazolam à deux doses différentes, et le placebo, administrés par voie IV chez des patients gériatriques (65 à 81 ans) en prémédication de brèves procédures transurétrales, en termes de récupération de la fonction cognitive (anxiété, somnolence, coordination).

Un total de 90 patients âgés de 65 à 81 ans ont été randomisés pour recevoir 0,5 mg de midazolam (n = 29), 2 mg de midazolam (n = 30), ou un placebo (n = 29), administrés par voie intraveineuse 30 minutes avant le transfert en salle d'opération.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement.

Aucun critère de jugement principal n'a été défini dans la publication. De même, aucune hypothèse, ni calcul du nombre de sujets nécessaires n'ont été rapportés.

Le critère d'efficacité évalué était la fonction cognitive (anxiété, somnolence, coordination), mesurée à l'aide d'un test de substitution de symboles (DSST), un mini test mental (MMT), un test de tri de formes (SST), et d'une échelle visuelle analogique (VAS, de 0 à 100 (maximal)). Les tests ont été répétés plusieurs fois (15 minutes après administration du traitement, à l'arrivée au bloc opératoire, et 60 et 120 minutes après l'opération). Le degré de sédation a également été évalué en utilisant une échelle de 4 points (1 = non sédaté, 4 = profondément sédaté, réveillé après stimulation physique).

##### **Résultat sur le critère d'efficacité évalué**

Il a été rapporté des résultats des tests de la fonction cognitive (anxiété, somnolence, coordination) similaires entre les trois groupes. Aucune donnée chiffrée n'a été communiquée dans la publication.

À titre indicatif, concernant la sédation, les résultats ont rapporté :

- dans le groupe midazolam 0,5 mg : le pourcentage de patients modérément à profondément sédatés a été de 0% (n = 0/29) à 7 minutes et de 13,8% (n=4/29) à 15 et 30 minutes respectivement.
- dans le groupe midazolam 2 mg : le pourcentage de patients modérément à profondément sédatés a été de 23,3% (n = 7/30) à 7 minutes, de 30% (n=9/30) à 15 minutes et de 23,3% (n=7/30) à 30 minutes.
- dans le groupe placebo : le pourcentage de patients modérément à profondément sédatés a été de 0% (n = 0/29) à 7, 15 et 30 minutes respectivement.

##### **Étude de Elvir Lazo et al. 2016<sup>19</sup> :**

Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité entre le propofol, le midazolam, et le placebo, administrés par voie IV en prémédication avant l'induction de l'anesthésie en termes de réduction de l'anxiété aiguë.

Un total de 120 patients ambulatoires devant avoir une chirurgie orthopédique ont été randomisés (1 :1 :1) pour recevoir 2 mg de midazolam (n = 40), 20 mg de propofol (n = 40), ou un placebo (n = 40).

La prémédication a été administrée environ 5 minutes avant l'entrée des patients au bloc opératoire.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement.

Les hypothèses statistiques formulées ont comparé midazolam et propofol *versus* placebo, sans toutefois de précision sur la hiérarchie des tests.

Le critère de jugement principal évalué était l'anxiété mesurée par une échelle d'évaluation verbale (VRS) à 11 points (0 = aucun – 10 = niveau le plus élevé). Les critères de jugement secondaires évalués ont été la sédation, mesurée sur la même échelle VRS, et la capacité des patients à se souvenir de deux images montrées précédemment (une première image montrée juste avant administration de la prémédication, et une deuxième image montrée aux patients 5 minutes après administration de la prémédication).

Les tests d'anxiété et de sédation ont été répétés plusieurs fois (avant l'administration du traitement, à l'arrivée au bloc opératoire, et après l'opération).

### Résultat sur le critère d'efficacité évalué

Sur le critère de jugement principal d'anxiété :

- Groupe placebo : le score moyen (ET) d'anxiété sur l'échelle VRS a été de 2,7 (1,8) avant l'administration du traitement et 2,8 (2,1) à l'arrivée du patient en salle d'opération (soit environ 5 minutes après l'administration du traitement).
- Groupe propofol : le score moyen (ET) d'anxiété sur l'échelle VRS a été de 3,2 (2,2) avant l'administration du traitement et 1,8 (1,8) à l'arrivée du patient en salle d'opération (soit environ 5 minutes après l'administration du traitement).
- Groupe midazolam : le score moyen (ET) d'anxiété sur l'échelle VRS a été de 3,1 (2,2) avant l'administration du traitement et 2,3 (2,1) à l'arrivée du patient en salle d'opération (soit environ 5 minutes après l'administration du traitement).

**Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée en termes de réduction de l'anxiété du midazolam et du propofol par rapport au placebo.**

### → MIDAZOLAM VIATRIS (midazolam) 1 mg/mL et 5 mg/mL, solution injectable ou rectale

#### Étude de Kim et al. 2020<sup>22</sup> :

Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée, en ouvert, ayant évalué l'efficacité entre le midazolam et le placebo par voie IV, en prémédication chez des patientes opérées en chirurgie gynécologique, selon que l'anesthésie a été réalisée par propofol ou sévoflurane, en termes de profil de récupération postopératoire (temps entre l'arrêt de l'anesthésie et l'ouverture des yeux à la commande verbale).

Un total de 226 femmes ont été randomisées en 4 groupes (ratio 1 :1 :1 :1) pour recevoir :

- 4 à 6 mg/kg/h de propofol par perfusion intraveineuse continue et un placebo 30 minutes avant l'entrée au bloc opératoire (n = 56) (Groupe P)
- 4 à 6 mg/kg/h de propofol par perfusion intraveineuse continue et 0,02 mg/kg (max. 2,5 mg) de midazolam par injection intraveineuse 30 minutes avant l'entrée au bloc opératoire (n = 56) (Groupe MP)
- Maintien de l'anesthésie par sévoflurane (concentration alvéolaire minimale de sévoflurane maintenue à 0.8 à 1.2) et un placebo 30 minutes avant l'entrée au bloc opératoire (n = 57) (Groupe S)
- Maintien de l'anesthésie par sévoflurane (concentration alvéolaire minimale de sévoflurane maintenue à 0.8 à 1.2) et 0,02 mg/kg (max. 2,5 mg) de midazolam par injection intraveineuse 30 minutes avant l'entrée au bloc opératoire (n = 57) (Groupe MS)

La prémédication a été administrée 30 minutes avant l'entrée des patients au bloc opératoire. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement. Un effectif de 19 patientes ont été exclues de l'analyse car la durée de leur opération et/ou anesthésie excédait 1 heure.

Le critère de jugement principal était la récupération postopératoire correspondant au délai entre l'arrêt de l'anesthésie et l'ouverture des yeux à la commande verbale. A noter que les comparaisons réalisées entre les 4 groupes de traitement ont été réalisées sans gestion de l'inflation du risque alpha.

Les critères de jugement secondaires évaluaient l'anxiété (différence de scores NRS<sup>32</sup> et MOASS<sup>33</sup> 30 minutes avant et 30 minutes après administration des prémédications), l'incidence des nausées et vomissements postopératoires durant la période post-opératoire en salle de réveil, les scores NRS de nausées/douleurs et l'utilisation d'antiémétiques/antalgiques en salle de réveil, et la présence de troubles cognitifs après sortie.

L'évaluation des critères a été réalisée en aveugle par l'investigateur.

### Résultat sur le critère de jugement principal évalué

Le délai moyen (ET) entre l'arrêt de l'anesthésie et l'ouverture des yeux à la commande verbale a été :

- de 4,9 (1,3) minutes dans le groupe P (propofol/ placebo) et de 7,0 (1,8) minutes dans le groupe MP (propofol/midazolam), soit une différence statistiquement significative (IC95%) de -2,1 (-2,8 ; -1,5), avec p<0,01 ;
- de 7,4 (1,3) minutes dans le groupe S (sévoflurane/ placebo) et de 7,8 (1,5) minutes dans le groupe MS (sévoflurane/midazolam).

### Résultat sur le critère d'efficacité secondaire d'anxiété (exploratoire)

La différence moyenne (ET) du score d'anxiété NRS 30 minutes avant et 30 minutes après administration de la prémédication était de :

- 0,4 (0,5) dans le groupe P (propofol/ placebo) et -2,0 (1,1) dans le groupe MP (propofol/midazolam)
- 0,6 (0,8) dans le groupe S (sévoflurane/ placebo) et -2,2 (1,4) dans le groupe MS (sévoflurane/midazolam)

La différence moyenne (ET) du score d'anxiété MOASS 30 minutes avant et 30 minutes après administration de la prémédication était de :

- 0 dans le groupe P (propofol/ placebo) et 0,2 (0,4) dans le groupe MP (propofol/midazolam).
- 0 dans le groupe S (sévoflurane/ placebo) et 0,2 (0,4) dans le groupe MS (sévoflurane/midazolam).

<sup>32</sup> De 0=pas d'anxiété à 10=anxiété extrême

<sup>33</sup> 0 = pas de réponse à la stimulation douloureuse, 1 = réponse uniquement à la stimulation douloureuse, 2 = réponse uniquement après stimulation modérée ou secousses, 3 = répond après prononciation du nom à voix haute ou à plusieurs reprises ou les deux, 4 = réponse léthargique au nom prononcé dans un ton normal, et 5 = répond facilement au nom prononcé d'une manière normale

### **3.1.2 Spécialité à base d'hydroxyzine : HYDROXYZINE RENAUDIN (hydroxyzine), solution injectable (n=4 études)**

#### **Étude de Vinik et al. 1982<sup>26</sup> :**

Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du midazolam par rapport à l'hydroxyzine et au placebo en IM en prémédication avant l'anesthésie, en termes de sédation ; l'anxiété a été également évaluée parmi les critères d'efficacité.

Un total de 100 patients ayant un score ≥ 50% sur l'échelle « Anxiety Visual Analog Test (AVAT) ont été randomisés pour recevoir 0,07 mg/kg (5 mg/mL) de midazolam (n = 31), 1,0 mg/kg (50 mg/mL) d'hydroxyzine (n = 34), ou un volume équivalent de placebo (n = 35), par voie intra-musculaire, administrés 60 à 90 minutes avant l'anesthésie par du thiopental.

Aucun critère de jugement principal n'a été défini dans la publication. De même, aucune hypothèse, ni calcul du nombre de sujets nécessaires n'ont été rapportés.

Le critère d'efficacité évalué était l'évaluation objective de la sédation, qui consistait en la classification des patients dans un des six groupes auquel une valeur numérique était attribuée : hyperactif (6), éveillé (5), éveillé mais somnolent (4), endormi mais facilement réveillé (3), endormi et difficile à réveiller (2), endormi et non réveillé par commandes verbales (1). L'évaluation de la sédation a été réalisée avant la prémédication, puis, 15, 30, 45, et 60 minutes après.

L'anxiété a également été mesurée par l'échelle AVAT la nuit avant l'opération, juste avant la prémédication, 60 minutes avant la prémédication et/ou avant que le patient soit transféré en salle d'opération.

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement (âge, sexe, poids).

#### **Résultat sur les critères d'efficacités évalués**

En termes d'anxiété :

- avant la prémédication : le score moyen (ET) d'anxiété sur l'échelle visuelle analogique (AVAT) était de 61% (22,8) dans le groupe midazolam, 66% (23,5) dans le groupe hydroxyzine et 52% (23,3) dans le groupe placebo.
- 60 minutes après la prémédication : le score moyen (ET) d'anxiété sur l'échelle visuelle analogique (AVAT) était de 29% (20,1) dans le groupe midazolam, 46% (30,1) dans le groupe hydroxyzine et 49% (24,9) dans le groupe placebo.

En termes de sédation :

- avant la prémédication : la valeur moyenne (ET) du degré de sédation était de 5,0 (0,37) dans le groupe midazolam, 5,0 (0,17) dans le groupe hydroxyzine, et de 4,9 (0,45) dans le groupe placebo.
- 15 minutes après la prémédication : la valeur moyenne (ET) du degré de sédation était de 4,6 (0,73) dans le groupe midazolam, 5,0 (0,30) dans le groupe hydroxyzine, et 4,9 (0,38) dans le groupe placebo.
- 30 minutes après la prémédication : la valeur moyenne (ET) du degré de sédation était de 3,9 (0,70) dans le groupe midazolam, 4,4 (0,50) dans le groupe hydroxyzine, et 4,9 (0,43) dans le groupe placebo.
- 45 minutes après la prémédication : la valeur moyenne (ET) du degré de sédation était de 3,9 (0,70) dans le groupe midazolam, 3,9 (0,60) dans le groupe hydroxyzine, et 4,9 (0,56) dans le groupe placebo.

- 60 minutes après la prémédication : la valeur moyenne (ET) du degré de sédation était de 3,5 (0,63) dans le groupe midazolam, 3,9 (0,58) dans le groupe hydroxyzine, et 4,9 (0,60) dans le groupe placebo.

### **Étude de Herr et al. 1982<sup>27</sup> :**

Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé dans un premier temps le diazépam IM et l'hydroxyzine IM selon une technique d'administration classique et dans un second temps le diazépam IM à deux doses différentes selon une technique d'administration spécifique (« Z-track ») en prémédication de différentes chirurgies (à l'exception de chirurgies cardiaques et neuro-chirurgie), en termes d'anxiété et de sédation.

Un total de 108 patients, dont 49 hommes et 59 femmes, ont été randomisés pour recevoir 10 (n = 33) ou 20 mg (n = 30) de diazépam, ou 100 mg d'hydroxyzine (n = 45), administrés par voie intramusculaire.

Aucun critère de jugement principal n'a été défini dans la publication. De même, aucune hypothèse, ni calcul du nombre de sujets nécessaires n'ont été rapportés.

Les critères d'efficacité étaient la sédation et l'anxiété, évalués 15, 30, 45 et 60 minutes après la prémédication, puis 24 heures après l'intervention.

La sédation et le soulagement de l'anxiété ont été évalués sur une échelle de score allant de 0 à 4 : 0 (pas de changement), 1 +, 2 +, 3 +, 4 + (amélioration), ou 1-, 2 -, 3 -, 4 - (aggravation).

### **Résultat sur les critères d'efficacité évalués**

La publication a suggéré une absence de différence entre les prémédications par diazépam et hydroxyzine au cours du temps que ce soit en termes d'anxiété et de sédation chez les patients de sexe masculin et une différence entre les prémédications par diazépam et hydroxyzine au cours du temps que ce soit en termes d'anxiété et de sédation chez les patientes de sexe féminin.

### **Étude de Fragen et al. 1983<sup>28</sup> :**

Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité du midazolam et de l'hydroxyzine en IM en prémédication 60 à 90 minutes avant l'anesthésie, et déterminer si l'ajout d'atropine ou de hyoscine altérait les effets des anxiolytiques, en termes de paramètres vitaux, de somnolence, d'anxiété et d'amnésie.

Un total de 180 patients âgés de 18 à 60 ans ont été randomisés dans 7 groupes pour recevoir :

- Midazolam 0,08 mg/kg (n = 27)
- Hydroxyzine 1,5 mg/kg (n = 28)
- Midazolam 0,08 mg/kg + atropine (n = 24)
- Hydroxyzine 1,5 mg/kg + atropine (n = 24)
- Midazolam 0,08mg/kg + hyoscine (n = 25)
- Hydroxyzine 1 ,5 mg/kg + hyoscine (n = 27)
- Placebo (n = 25)

Les traitements étudiés ont été administrés 60 à 90 minutes avant l'anesthésie.

Aucun critère de jugement principal n'a été défini dans la publication. De même, aucune hypothèse, ni calcul du nombre de sujets nécessaires n'ont été rapportés.

Le critère d'efficacité évalué était l'anxiété, mesurée avant, et 30, 60, 90 minutes après l'injection à l'aide d'une échelle visuelle analogique (VAS, de 0 à 100 (maximal)). La somnolence et l'amnésie ont également été évalués.

## Résultat sur le critère d'efficacité évalué

En termes d'anxiété :

- 30 minutes après administration : l'anxiété a diminué en moyenne (ET) de 39,7% (5,4) dans le groupe midazolam, 11,6% (4,4) dans le groupe hydroxyzine, et 13,4% (5,6) dans le groupe placebo.
- 60 minutes après administration : l'anxiété a diminué en moyenne (ET) de 45,7% (6,7) dans le groupe midazolam, 29,3% (7,4) dans le groupe hydroxyzine, et 36,9% (7,6) dans le groupe placebo.
- 90 minutes après administration : l'anxiété a diminué en moyenne (ET) de 48,3% (7,4) dans le groupe midazolam, 42,4% (10,8) dans le groupe hydroxyzine, et 52,5% (10,6) dans le groupe placebo.

## Étude de Wallace et al. 1984<sup>29</sup> :

Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du lorazépam IM par rapport à l'hydroxyzine IM et au placebo au moins 2 heures avant l'intervention en prémédication à l'anesthésie, en termes de sédation, d'anxiété, d'amnésie, et d'acceptabilité.

Un total de 90 patients ont été randomisés en 3 groupes pour recevoir 0,05 mg/kg (max 4 mg) de lorazépam ( $n = 30$ ), 1,5 mg/kg (max 100 mg) d'hydroxyzine ( $n = 30$ ), ou un 1 mL de placebo ( $n = 30$ ), administrés par voie intra-musculaire au moins 2 heures avant l'intervention.

Aucun critère de jugement principal n'a été défini dans la publication. De même, aucune hypothèse, ni calcul du nombre de sujets nécessaires n'ont été rapportés.

Les critères d'efficacité étaient la sédation, l'anxiété, la mémoire, évalués avant la prémédication puis 30 et 60 minutes après la prémédication, juste avant l'induction de l'anesthésie, et 24 heures après l'anesthésie.

Le niveau de sédation a été évalué comme nul (1), léger (2), modéré (3), marqué (4), ou très marqué (5). L'anxiété a été évaluée avec l'échelle d'impression clinique globale (CGI) comme nulle, limite, légère, modérée, marquée, sévère, ou extrême. La mémoire a été évaluée par des questions posées au patient concernant le moment de l'injection (questions 1 et 2) et concernant des événements produits après l'administration des traitements (questions 3 – 6). Il a également été demandé au patient s'il se souvenait d'une image qui lui a été montrée 2 heures avant l'administration des traitements.

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement (âge, sexe, poids)

## Résultat sur les critères d'efficacité évalués

En termes de sédation, aucune donnée chiffrée de comparaison des niveaux de sédation entre les groupes de traitement n'est rapportée dans la publication.

En termes d'anxiété, il est rapporté qu'au moins 85% des patients dans chaque groupe de traitement ont eu une anxiété nulle, limite, ou légère aux 4 temps d'évaluation, sans précision des données chiffrées dans chaque groupe.

En termes de mémoire, il est rapporté que :

- plus de 90% des patients dans chacun des groupes de traitements ont répondu correctement aux questions concernant le moment de l'injection (questions 1 – 2), sans précision des données chiffrées dans chaque groupe.
- le pourcentage de patients s'étant souvenu de l'image montrée 2 heures avant l'administration des traitements a été de 53% dans le groupe lorazépam, 86% dans le groupe hydroxyzine et 90% dans le groupe placebo.

## Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études citées précédemment dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

## 3.2 Profil de tolérance

Les données fournies par le laboratoire ne sont pas susceptibles de modifier le profil de tolérance déjà bien établi des molécules injectables concernées par la présente réévaluation.

**Concernant les benzodiazépines injectables (clorazépate dipotassique, diazépam, midazolam),** les événements indésirables (EI) principaux sont la somnolence, la diminution de la vigilance, l'hypotonie, et l'amnésie antérograde. Des réactions au site d'injection relatives à l'administration intra-musculaire ont également été observées (gêne locale, érythème).

Les différents laboratoires ont fourni les PSUR et PBRER des différentes spécialités couvrant les périodes depuis les dernières évaluations par la Commission jusqu'à la date de la présente réévaluation. Le profil de tolérance déjà connu des benzodiazépines a été confirmé durant ces périodes.

Il convient de rappeler notamment les précautions suivantes associées à la prescription des benzodiazépines injectables :

- la nécessité de réduction de dose en cas d'administration concomitante de dépresseurs du système nerveux central,
- la nécessité de réduction à la dose la plus faible possible pour les patients âgés (la moitié par exemple de la dose adulte) et d'ajustement de la posologie selon les besoins et la tolérance en raison du risque de sédation et/ou de faiblesse musculosquelettique pouvant augmenter le risque de chutes, avec des conséquences graves dans cette population.
- en raison du risque d'apnée en cas d'injection intraveineuse rapide, l'injection intraveineuse doit être lente et faite dans une grosse veine ; il est nécessaire de disposer d'un matériel de réanimation respiratoire.

**Concernant l'hydroxyzine,** les événements indésirables (EI) statistiquement plus fréquents sous hydroxyzine administrée en intramusculaire versus placebo lors des études contrôlées ont été : douleur au point d'injection, sécheresse buccale et somnolence. Le laboratoire a fourni les rapports de synthèse de pharmacovigilance relatifs aux signaux couvrant la période entre octobre 2018 et janvier 2024 ; aucun nouveau signal n'a été détecté durant cette période. Pour rappel, les EI suivants font l'objet d'une surveillance renforcée (EU PSUR Work Sharing Summary Assessment Report en date du 15/12/2014) : mort subite et arrêt cardiaque, thrombocytopénie, QT prolongation et torsades de pointes, effets hépatiques particulièrement chez l'enfant, tendances suicidaires, syndrome malin des neuroleptiques, hyperthermie maligne et éruptions bulleuses n'a pas mis en évidence de signal de pharmacovigilance.

Concernant spécifiquement le risque connu d'allongement de l'intervalle QT de l'hydroxyzine, il convient de rappeler les restrictions associées à la prescription suite à la réévaluation du PRAC en mai 2014<sup>34</sup> à savoir :

- la contre-indication du traitement aux patients présentant des facteurs de risque connus d'allongement de l'intervalle QT, incluant une pathologie cardiovasculaire connue, des troubles électrolytiques significatifs (hypokaliémie, hypomagnésémie), des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque, une bradycardie significative, et un traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT et/ou susceptible d'induire des torsades de pointe,
- la nécessité de prescription à la dose efficace la plus faible et pendant la durée de traitement la plus courte possible,

Il convient par ailleurs de rappeler que l'usage de la molécule chez les patients âgés n'est pas recommandé en raison de la diminution de l'élimination de l'hydroxyzine dans cette population par comparaison à la population adulte et du risque plus élevé d'effets indésirables (cf. RCP) ; en cas de prescription, la dose maximale journalière est de 50 mg par jour.

Enfin, le laboratoire a informé d'une actualisation du RCP en date du 4 octobre 2021 afin d'ajouter l'EI de « prise de poids » (fréquence indéterminée).

### 3.3 Données d'utilisation

Les différents laboratoires ont fourni les données de vente en France des spécialités concernées ; celles-ci disposant de plusieurs indications en plus de celle de la prémédication, objet de la présente réévaluation, les données ne permettent par conséquent pas de fournir avec précision le nombre de patients concernés par l'indication en prémédication. Elles ne seront donc pas détaillées.

### 3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

### 3.5 Programme d'études

Sans objet.

### 3.6 Discussion

Au total, la réévaluation des benzodiazépines injectables (clorazépate dipotassique, diazépam et midazolam) et de l'hydroxyzine injectable dans l'indication en prémédication repose sur des données bibliographiques anciennes fournies par les laboratoires.

Seules 3 études concernant le midazolam et 4 études concernant l'hydroxyzine ont été retenues.

Aucune donnée d'efficacité n'a été fournie pour la spécialité TRANXENE (clorazépate dipotassique) 20 mg/2ml lyophilisat et solution pour usage parentéral.

<sup>34</sup> <https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Hydroxyzine-Atarax-et-generiques-nouvelles-restrictions-d-utilisation-pour-minimiser-le-risque-d-allongement-QT-Lettre-aux-professionnels-de-sante> [accédé le 04/06/2024]

Les données d'efficacité fournies pour les spécialités à base de diazépam n'ont pas été retenues compte-tenu de l'absence d'évaluation de l'anxiolyse, objectif primaire de la prémédication (indication faisant l'objet de la présente réévaluation) et de leurs différentes limites méthodologiques (schémas thérapeutiques hors AMM, comparateur non pertinent, schéma de l'étude).

### ➔ Spécialités à base de midazolam injectable

La réévaluation des spécialités à base de midazolam injectable, repose sur 3 études bibliographiques publiées entre 1999 et 2020 :

- une étude monocentrique (Fredman et al. 1999), randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité du midazolam à deux doses différentes et du placebo, administrés par voie intraveineuse 30 minutes avant le transfert en salle d'opération, sur la récupération de la fonction cognitive chez des patients gériatriques (65 à 81 ans) en prémédication de brèves procédures transurétrales,
- une étude monocentrique (Elvir Lazo et al. 2016), randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité du propofol, du midazolam et du placebo, administrés par voie intraveineuse 5 minutes avant l'entrée au bloc opératoire, sur la réduction de l'anxiété aiguë en prémédication avant l'induction de l'anesthésie chez des patients devant avoir une chirurgie orthopédique.
- une étude monocentrique (Kim et al. 2020), randomisée, en ouvert, ayant évalué l'efficacité de la prémédication par midazolam et par placebo, administrés par voie intraveineuse 30 minutes avant l'entrée au bloc opératoire, sur les profils postopératoires chez des patientes opérées en chirurgie gynécologique, selon que l'anesthésie a été réalisée par propofol ou sévoflurane.

**Le critère de jugement principal a été défini dans deux études avec comme résultats :**

- **Étude de Elvir Lazo et al. 2016 : aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée en termes de réduction de l'anxiété du midazolam et du propofol par rapport au placebo sur l'échelle VRS.**
- **Étude de Kim et al. 2020 : le délai moyen (ET) entre l'arrêt de l'anesthésie et l'ouverture des yeux à la commande verbale a été de 4,9 (1,3) minutes dans le groupe propofol/ placebo et de 7,0 (1,8) minutes dans le groupe propofol/midazolam, soit une différence statistiquement significative (IC95%) de -2,1 (-2,8 ; -1,5) ( $p<0,01$ ).**

**En ce qui concerne les autres résultats d'efficacité relatifs à l'anxiété (objectif primaire de la prémédication) :**

- Étude de Fredman et al. 1999 : la publication a rapporté des résultats des tests de la fonction cognitive (anxiété, somnolence, sédation) similaires entre les trois groupes, sans précision des données chiffrées
- Étude Kim et al. 2020 :
  - la différence moyenne (ET) du score d'anxiété NRS 30 minutes avant et 30 minutes après administration de la prémédication a été de :
    - 0,4 (0,5) dans le groupe P (propofol/ placebo) et -2,0 (1,1) dans le groupe MP (propofol/midazolam)
    - 0,6 (0,8) dans le groupe S (sévoflurane/ placebo) et -2,2 (1,4) dans le groupe MS (sévo-flurane/midazolam)
  - la différence moyenne (ET) du score d'anxiété MOASS 30 minutes avant et 30 minutes après administration de la prémédication a été de :
    - 0 dans le groupe P (propofol/ placebo) et 0,2 (0,4) dans le groupe MP (propofol/midazolam).

- 0 dans le groupe S (sévoflurane/ placebo) et 0,2 (0,4) dans le groupe MS (sévoflurane/midazolam).

#### **En ce qui concerne les autres résultats d'efficacité relatifs à la sédation et à la mémorisation :**

- Étude de Fredman et al. 1999 : les résultats ont été :
  - Groupe midazolam 0,5 mg : le pourcentage de patients modérément à profondément sédatés a été de 0% (n = 0/29) à 7 minutes et de 13,8% (n=4/29) à 15 et 30 minutes respectivement.
  - Groupe midazolam 2 mg : le pourcentage de patients modérément à profondément sédatés a été de 23,3% (n = 7/30) à 7 minutes, de 30% (n=9/30) à 15 minutes et de 23,3% (n= 7/30) à 30 minutes.
  - Groupe placebo : le pourcentage de patients modérément à profondément sédatés a été de 0% (n = 0/29) à 7, 15 et 30 minutes respectivement.
- Étude de Elvir Lazo et al. 2016 : les résultats ont été :
  - **en termes de sédation** entre la prise du traitement et l'arrivée en salle d'opération :
    - Groupe placebo : l'augmentation moyenne (ET) du score de sédation sur l'échelle VRS a été de 2,5 (2,4) points
    - Groupe propofol : l'augmentation moyenne (ET) du score de sédation sur l'échelle VRS a été de 4,6 (2,5) points
    - Groupe midazolam : l'augmentation moyenne (ET) du score de sédation sur l'échelle VRS a été de 5,2 (2,3) points
  - en termes de mémoire : les pourcentages respectifs de patients s'étant souvenus de la première et de la deuxième image ont été respectivement de :
    - Groupe placebo : 100% (n = 40/40) et 95% (n = 38/40)
    - Groupe propofol : 97,5% (n = 39/40) et 75% (n = 30/40)
    - Groupe midazolam : 100% (n = 40/40) et 30% (n = 12/40)

À noter que les traitements étaient administrés 30 minutes avant l'entrée au bloc opératoire pour 2 études (Fredman et al. et Kim et al.) et 5 minutes avant l'entrée au bloc opératoire pour 1 étude (Elvir Lazo et al.), et que les RCP des spécialités à base de midazolam injectable précisent que « le midazolam doit être administré par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire profonde dans une masse musculaire importante 20 à 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie ».

Le profil de tolérance des spécialités à base de midazolam injectable, est bien connu, avec particulièrement de la somnolence, la diminution de la vigilance, l'hypotonie, et l'amnésie antérograde. Il est à noter que des réactions au site d'injection relatives à l'administration intra-musculaire ont également été observées (gêne locale, érythème).

Cependant, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- la faiblesse méthodologique des études fournies (études monocentriques, absence de critère de jugement principal défini dans une étude sur trois, absence d'hypothèse et de calcul du nombre de sujets nécessaires rapportés dans une étude sur trois, une étude réalisée en ouvert avec évaluation en simple-aveugle par l'investigateur),
- l'absence de différence *versus* placebo rapportée par deux études concernant spécifiquement la réduction de l'anxiété (objectif primaire de la prémédication) : dont une en tant que critère de jugement principal (Elvir Lazo et al. 2016) et la seconde pour laquelle le critère de jugement

- principal n'était pas défini (Fredman et al.) avec pour cette dernière une évaluation en termes de fonction cognitive, incluant l'anxiété, la somnolence, et la coordination,
- l'hétérogénéité des scores d'anxiété évalués ne permettant pas d'évaluer avec précision la quantité d'effet du traitement,
  - les limites de transposabilité de l'étude Fredman et al., celle-ci ayant porté uniquement sur des patients âgés de 65 à 81 ans,
  - l'absence de comparaison robuste avec d'autres alternatives médicamenteuses disponibles dans cette indication.

#### → HYDROXYZINE RENAUDIN (hydroxyzine) 100 mg/2 mL, solution injectable

La réévaluation de la spécialité HYDROXYZINE RENAUDIN (hydroxyzine) 100 mg/2 mL, solution injectable, repose sur 4 études bibliographiques publiées entre 1982 et 1984 :

- une étude monocentrique (Vinik et al. 1982), randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'hydroxyzine au midazolam et au placebo, administrés par voie intramusculaire, en prémédication 60 à 90 minutes avant l'anesthésie, en termes de sédation ; l'anxiété a été également évaluée parmi les critères d'efficacité.
- une étude monocentrique (Herr et al. 1982), randomisée, en double aveugle, ayant comparé dans un premier temps le diazépam IM et l'hydroxyzine IM selon une technique d'administration classique et dans un second temps le diazépam IM à deux doses différentes selon une technique d'administration spécifique (« Z-track ») en prémédication de différentes chirurgies (à l'exception de chirurgies cardiaques et neurochirurgie), en termes d'anxiété et de sédation.
- une étude monocentrique (Fragen et al. 1983), randomisée, en double-aveugle, comparant l'hydroxyzine au midazolam, administrés par voie intramusculaire, en prémédication 60 à 90 minutes avant l'anesthésie, en termes notamment d'anxiété.
- une étude monocentrique (Wallace et al. 1984), randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'hydroxyzine au lorazépam et au placebo, administrés par voie intramusculaire, au moins 2 heures avant l'intervention en prémédication à l'anesthésie, en termes notamment d'anxiété.

Aucun critère de jugement principal n'était défini dans chacune des quatre publications. De même, aucune hypothèse, ni calcul du nombre de sujets nécessaires n'ont été précisés.

**Les résultats rapportés en termes de réduction de l'anxiété (objectif primaire de la prémédication) étaient les suivants :**

- Étude de Vinik et al. 1982 :
  - avant la prémédication : le score moyen (ET) d'anxiété sur l'échelle visuelle analogique (AVAT) était de 61% (22,8) dans le groupe midazolam, 66% (23,5) dans le groupe hydroxyzine et 52% (23,3) dans le groupe placebo.
  - 60 minutes après la prémédication : le score moyen (ET) d'anxiété sur l'échelle visuelle analogique (AVAT) était de 29% (20,1) dans le groupe midazolam, 46% (30,1) dans le groupe hydroxyzine et 49% (24,9) dans le groupe placebo.
- Étude de Herr et al. 1982 : La publication a suggéré une absence de différence entre les prémédications par diazépam et hydroxyzine au cours du temps en termes d'anxiété évaluée selon une échelle cotée de 0 à 4 (sans précision du libellé) chez les patients de sexe masculin et une différence entre les prémédications par diazépam et hydroxyzine au cours du temps en termes d'anxiété chez les patientes de sexe féminin.
- Étude de Fragen et al. 1983 :

- 30 minutes après administration : l'anxiété mesurée sur une échelle visuelle analogique a diminué en moyenne (ET) de 39,7% (5,4) dans le groupe midazolam, 11,6% (4,4) dans le groupe hydroxyzine, et 13,4% (5,6) dans le groupe placebo.
- 60 minutes après administration : l'anxiété a diminué en moyenne (ET) de 45,7% (6,7) dans le groupe midazolam, 29,3% (7,4) dans le groupe hydroxyzine, et 36,9% (7,6) dans le groupe placebo.
- 90 minutes après administration : l'anxiété a diminué en moyenne (ET) de 48,3% (7,4) dans le groupe midazolam, 42,4% (10,8) dans le groupe hydroxyzine, et 52,5% (10,6) dans le groupe placebo.
- Étude de Wallace et al. 1984 : il a été rapporté qu'au moins 85% des patients dans chaque groupe de traitement ont eu une anxiété nulle, limite, ou légère selon l'échelle d'impression clinique globale (CGI), aux 4 temps d'évaluation (30 et 60 minutes après administration de la prémédication, juste avant l'induction de l'anesthésie, et 24h après anesthésie), sans précision des données chiffrées dans chaque groupe.

À noter que les traitements étaient administrés 60 à 90 minutes avant induction de l'anesthésie pour deux études (Vinik et al. et Fragen et al.) et 2 heures avant induction de l'anesthésie pour une étude (Wallace et al.). Le délai entre l'administration de la prémédication et l'induction de l'anesthésie n'a pas été communiqué pour une étude (Herr et al.). À noter que le RCP de la spécialité HYDROXYZINE RENAUDIN 100 mg/2 mL, solution injectable, ne précise pas le délai d'administration entre la prémédication et l'induction de l'anesthésie.

Le profil de tolérance de la spécialité HYDROXYZINE RENAUDIN 100 mg/2 ml (hydroxyzine), solution injectable, est bien connu. Les EI les plus fréquents sont la douleur au point d'injection, la sécheresse buccale, et la somnolence. Étant donné le risque connu d'allongement de l'intervalle QT de l'hydroxyzine, cette spécialité est contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs de risque. Aussi, cette spécialité n'est pas recommandée chez les patients âgés en raison de la diminution de l'élimination de l'hydroxyzine dans cette population par comparaison à la population adulte et du risque plus élevé d'effets indésirables (cf. RCP).

Cependant, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la faiblesse méthodologique des études fournies (études monocentriques, absence de critère de jugement principal défini et d'hypothèse de calcul du nombre de sujets nécessaires rapportés pour l'ensemble des études, données d'efficacité issues d'une analyse en sous-groupe exploratoire selon le sexe pour une étude (Herr et al. 1982),
- la voie d'administration intramusculaire sélectionnée dans l'ensemble des trois études, voie d'administration autorisée par le RCP mais interrogante sur la transposabilité des résultats à la pratique usuelle, cette voie n'étant pas recommandée dans la pratique (la voie intraveineuse étant plus utilisée dans de rares cas),
- concernant spécifiquement la réduction de l'anxiété (objectif primaire de la prémédication), l'hétérogénéité des scores d'anxiété évalués ne permettant pas d'évaluer avec précision la quantité d'effet du traitement ; il est à noter des valeurs chiffrées de réduction de l'anxiété numériquement plus importantes dans les groupes placebo par rapport aux groupes hydroxyzine (sans comparaison formelle réalisée) pour deux études sur quatre (études Vinik et al. 1982 et Fragen et al. 1983)

**Au total, compte-tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées dans l'indication en prémédication, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire des spécialités injectables concernées par la présente réévaluation (benzodiazépines et hydroxyzine) sur la morbidité.**

**L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est pas démontré.**

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins, faute de données.

## 4. 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 :

### 4.1 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, les spécialités injectables concernées par la présente réévaluation (benzodiazépines et hydroxyzine) 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 les spécialités concernées par cette indication conservent leur place dans la stratégie thérapeutique<sup>35</sup>.

### 4.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Sans objet.

### 4.3 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).

<sup>35</sup> Les spécialités ayant l'AMM dans l'indication d'induction de l'anesthésie sont les suivantes : VALIUM (diazépam) 10 mg/2 mL, DIAZEPAM RENAUDIN (diazépam) 10 mg/2 mL, MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam) 1 mg/mL, MIDAZOLAM PANPHARMA (midazolam) 1 mg/mL, MIDAZOLAM VIATRIS (midazolam) 1 mg/mL, solutions injectables)